

LA THIOSINAMINE

Son action sur les tissus de cicatrice
son emploi en Oculistique

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 8 Juillet 1908

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean - Émile MARMOITON

Né le 27 Juin 1883, au Puy (Haute-Loire).

Examineurs de la Thèse : { MM. ROHMER, professeur..... *Président.*
WEISS, professeur.....
MICHEL, agrégé..... } *Juges.*
ETIENNE, agrégé..... }

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE MARCEL VAGNER, 3, RUE DU MANÈGE

—
1908

LA THIOSINAMINE

Son action sur les tissus de cicatrice
son emploi en Oculistique

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 8 Juillet 1908

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean - Émile MARMOITON

Né le 27 Juin 1883, au Puy (Haute-Loire).

Examineurs de la Thèse : $\left\{ \begin{array}{l} \text{MM. ROHMER, professeur.....} \\ \text{WEISS, professeur.....} \\ \text{MICHEL, agrégé.....} \\ \text{ETIENNE, agrégé.....} \end{array} \right. \begin{array}{l} \textit{Président.} \\ \\ \textit{Juges.} \end{array}$

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE MARCEL VAGNER, 3, RUE DU MANÈGE

—
1908



FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. GROSS, O , I .

Assesseur : M. BERNHEIM, ✱, I .

Professeurs honoraires : MM. BEAUNIS, * I O ; NICOLAS, I O ; PRENANT, I O .

Professeurs

Clinique médicale	M. BERNHEIM, I O, professeur.
Clinique chirurgicale	M. GROSS O, I O, professeur.
Physique médicale	M. CHARPENTIER, *, I O, professeur.
Médecine opératoire.	M. CHRÉTIEN, I O, professeur.
Clinique chirurgicale	M. WEISS, *, I O, professeur.
Chimie médicale et toxicologie	M. GARNIER, I O, professeur.
Clinique médicale	M. SPILLMANN, I O, professeur.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. HERRGOTT, I O, professeur.
Hygiène	M. MACÉ, I O, professeur.
Thérapeutique et Matière médicale	M. SCHMITT, I O, professeur.
Physiologie	M. MEYER, I O, professeur.
Pathologie générale et Pathologie interne.	M. SIMON, I O, professeur.
Histoire naturelle médicale	M. VUILLEMIN, I O, professeur.
Clinique ophtalmologique.	M. ROHMER, I O, professeur.
Médecine légale	M. PARISOT, I O, professeur.
Clinique des maladies des enfants	M. HAUSHALTER, I O, professeur.
Anatomie descriptive	M. ANCEL, A O, professeur.
Histologie	M. BCUIN, A O, professeur.

Professeurs adjoints

Clinique d'électrothérapie.....	M. GUILLOZ I Q.
Pathologie externe.....	M. VAUTRIN, I Q.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des vieillards.....	M. ETIENNE, I Q agrégé lib., ch. du cours.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.....	M. FÉVRIER, *, I Q , ag. lib., ch. du cours.
Accouchements.....	M. SCHUHL, I Q , ag. lib., chargé du cours.
Fondation de l'Université { Clinique d'orthopédie.....	M. FRÉLICH, I Q , ag. lib., chargé du cours.
{ Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	
{ Clinique des voies urinaires.....	M. JACQUES, I Q , ag. lib., chargé du cours.
Anatomie pathologique.....	M. ANDRÉ, I Q , ag. lib., chargé du cours.
Clinique des maladies mentales.....	M. HOCHÉ, A Q , agrégé, chargé du cours.
	M. PARIS, A Q , chargé du cours.

Agrégés en exercice

MM. LAMBERT, I O.	MM. RICHON, A O.	MM. COLLIN.
L. SPILLMANN, A. O.	G. GROSS, A O.	DUFOUR, A O.
MICHEL, A O.	FRUHNSHOLZ, A O.	SENCERT.
HOCHÉ, A O.		ROBERT, A O.

AGRÈGÉS LIBRES : MM. REMY, A O ; FÉVRIER, *, I O ; ÉTIENNE, I O ;
 ZILGÉN, A O ; FRELICH, I O ; SCHUHL, I O ; JACQUES, I O, ANDRÉ, A O.

M. F. LAMBERT DES CILLEULS, ^(SR) 10, Secrétaire.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A mon Président de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROHMER

A TOUS MES MAITRES

INTRODUCTION

La thérapeutique s'enrichit chaque jour de médicaments nouveaux. La plupart, après une vogue passagère, tombent dans un oubli profond et souvent mérité ; quelques-uns seulement sortent victorieux des épreuves que subit tout remède nouveau, administré, dans bien des cas, soit contre des maladies dont il ne peut influencer l'évolution, soit dans des conditions défavorables à son action.

La thiosinamine, employée depuis plus de quinze ans dans le traitement d'affections très diverses, a survécu à ces essais ; c'est donc qu'elle est susceptible de rendre de réels services. A l'occasion de cas, observés par M. le Professeur Rohmer, où son administration a été suivie de résultats favorables, j'ai réuni, sur les conseils de ce Maître, les travaux consacrés à l'étude de ce corps.

J'examinerai successivement dans ce travail quelles sont les propriétés physiques et chimiques de la thiosinamine, j'étudierai ses modes d'administration, son action physiologique et thérapeutique, les phénomènes toxiques et les autres accidents qu'elle peut provoquer. Puis, je passerai en revue les affections

contre lesquelles elle a été administrée et les résultats qu'elle a donnés dans leur traitement. J'indiquerai, en terminant, le rôle qu'elle peut jouer en thérapeutique oculaire.

Avant de soutenir cette thèse, j'offre à mes Maîtres de l'Hôtel-Dieu de Clermont-Ferrand et de la Faculté de Nancy le respectueux témoignage de ma gratitude et de mon admiration.

J'adresse aussi mes remerciements à MM. les Professeurs Weiss et Etienne, dont j'ai eu l'honneur d'être l'externe et qui m'ont témoigné de l'intérêt, à M. le Professeur agrégé Michel et à M. le Docteur Perrin, ancien chef de clinique médicale, qui ont bien voulu me communiquer d'importantes observations.

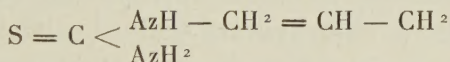
En fréquentant le service d'ophtalmologie, dirigé par M. le Professeur Rohmer, j'ai appris à aimer cette partie si intéressante, en même temps que si délicate de la science médicale. L'inspirateur de cette thèse a daigné en accepter la présidence ; qu'il me soit permis de le remercier du grand honneur qu'il me fait.

J'exprime enfin ma reconnaissance envers les camarades, qui ont coopéré à la préparation de cette étude. Je dois deux observations à l'obligeance de MM. Hanns et Pillot, internes des hôpitaux, et mes amis les docteurs Bisch, Gaillardot, Gluge et Misslin ont mis gracieusement à ma disposition leur connaissance approfondie des langues anglaise et allemande.

CHAPITRE PREMIER

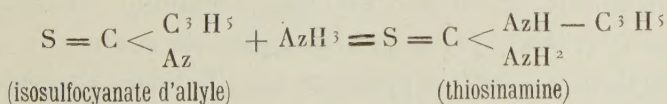
Etude Pharmacologique

Dumas et Pelouze ont découvert, en 1833, une combinaison d'ammoniaque et d'essence de moutarde, à laquelle Will et Warrentrapp ont donné le nom de thiosinamine et dont la constitution répond à la formule :



Ce corps, qui porte également le nom d'allylsulfocarbamide ou d'allylthio-urée, peut-être considéré comme le résultat de la substitution dans un des groupements AzH^2 de la sulfo-urée $S = C \begin{matrix} \text{AzH}^2 \\ \text{AzH}^2 \end{matrix}$ d'un atome H par le groupement alkyl $\text{CH}^2 = \text{CH} - \text{CH}^2$ de l'alcool allylique $\text{CH}^2 = \text{CH} - \text{CH}^2. \text{OH}$.

La thiosinamine se forme par l'action de l'ammoniaque aqueuse sur l'essence de moutarde ou isosulfocyanate d'allyle :



Cette réaction se produit lentement à froid. Si l'on introduit dans un flacon bouché à l'émeri un volume d'essence de moutarde et quatre volumes d'une solution concentrée d'ammoniaque et qu'après avoir agité on abandonne le mélange à lui-même, il se dépose, au bout de quelques jours, de beaux cristaux de thiosinamine.

Pratiquement, on prépare ce corps en chauffant à 40°, en vase clos, deux parties de sulfure d'allyle ou essence d'ail $(C^3H^5)^2S$, une partie d'alcool absolu et sept parties d'ammoniaque marquant 0,960 au densimètre. Le mélange est concentré au bain-marie ; par refroidissement il se fait des cristaux de thiosinamine.

Ce composé se comporte comme une base ; il forme des sels avec les acides chlorhydrique, sulfurique et azotique, ainsi qu'avec les acides oxalique et acétique. De ces sels, le chlorhydrate seul est cristallisable.

La méthylamine, l'éthylamine, la phénylamine ou aniline, la naphtalidine réagissent sur l'allylthio-urée et donnent naissance à des bases nouvelles.

Les alcalis caustiques agissent aussi sur elle et en dégagent de l'ammoniaque, mais avec lenteur.

Les oxydes métalliques, en particulier les oxydes de plomb et de mercure, enlèvent tout le soufre de la thiosinamine, tandis qu'une partie de l'hydrogène de cette base s'unit à l'oxygène des oxydes, pour former de l'eau. Cette réaction transforme l'allylsulfocarbamide en une seconde base organique, la sinamine $C^8H^8Az^2$, qui ne contient plus de soufre.

La thiosinamine se présente sous la forme de cris-

taux d'un blanc éclatant, inodores, de saveur amère, fusibles à + 78°,4. Ces cristaux sont des prismes droits à base rhomboïdale.

Elle est faiblement soluble dans l'eau froide. Elle se dissout mieux dans l'eau chaude et dans la glycérine et fort bien dans l'alcool et l'éther.

Suker (de Toledo, Ohio, U. S. A.) a utilisé la voie gastrique pour l'administration de ce médicament. Il le donnait en capsules, à doses progressivement croissantes, en commençant par un demi-grain (32 milligrammes) par jour et en élevant progressivement la dose jusqu'à trois grains (20 centigrammes environ). Schweninger, qui a administré la thiosinamine sous forme de pilules, a constaté également que son efficacité n'en était pas diminuée. Teschemacher l'a aussi donnée une fois en pilules de 25 milligrammes, dont il faisait prendre trois chaque jour.

Cependant, à l'exemple de Hébra, qui a introduit la thiosinamine en thérapeutique, la plupart de ceux qui l'ont employée l'ont administrée sous forme de solutions injectées sous la peau, dans les muscles et même parfois dans les veines.

La faible solubilité de ce corps dans l'eau est la cause de ce que seul Rénon en ait utilisé la solution aqueuse. Il a employé en injections hypodermiques, pratiquées à la partie supérieure de la fesse ou dans la paroi abdominale, la solution suivante :

Thiosinamine.....	1 gr.
Eau distillée stérilisée...	25 cc.

dont un centimètre cube renferme 4 centigrammes

de thiosinamine. L'inoculation de cinq centimètres cubes pratiquée tous les jours n'est pas douloureuse et, dans la plupart des cas, ne provoque pas d'induration. On peut, dans cette solution, remplacer l'eau distillée, par le sérum artificiel. Il faut prendre grand soin de ne pas chauffer les solutions pour les préparer, afin de ne pas amener la décomposition du produit; la dissolution de la thiosinamine doit s'opérer à froid dans des vases ou des ampoules préalablement stérilisés. Malgré cette précaution, la solution, même après filtration, n'est jamais complètement transparente et reste toujours un peu opalescente.

Van Hoorn, sur les conseils de Duclaux (de Paris) s'est servi d'une solution de thiosinamine dans un mélange d'eau et de glycérine, au taux de 10 % :

Thiosinamine.....	10 gr.
Glycérine.....	20 gr.
Eau distillée..	Q. S. pour 100 cc.

dont il injectait de 1 à 2 centimètres cubes tous les deux jours. L'injection hypodermique est aussi bien supportée qu'une injection d'eau pure. Sugar a employé cette solution en installations dans l'oreille moyenne, où il en introduisait cinq gouttes au moyen de la sonde d'Itard. Lengemann, Tedeschi, Teschemacher, Heinrich, Koch, Michaelis l'ont aussi utilisée, ainsi que Grunert qui, dans le traitement de l'atrophie du nerf optique, y ajoutait 20 centigrammes de nitrate de strychnine. Baumstark et von Tabora se sont servis d'une solution glycéro-aqueuse à 20 %.

dont ils injectaient chaque fois un centimètre cube. Friedländer a utilisé aussi bien les solutions à 10 % que celles à 20 %. Ces solutions qui laissent précipiter la thiosinamine pendant leur refroidissement, s'altèrent très rapidement par suite des chauffages réitérés qu'elles doivent subir au moment de leur administration.

Ce fut une solution alcoolique à 15 % qu'employa von Hebra, lors de ses premiers essais avec la thiosinamine. Il partait d'une dose initiale de 3 à 4 centigrammes du médicament administrée deux fois par semaine, pour atteindre 6 centigrammes par injection 3 ou 4 semaines plus tard. Ces injections sont assez douloureuses et, chez bien des malades, on a dû renoncer à leur emploi pour des traitements de longue durée. Sugar a pu, cependant, répéter chaque jour et pendant un mois, l'injection de un tiers à 1 centimètre cube de la solution de Hebra, sous la peau du bras ou de l'apophyse mastoïde. Hanc l'a vue bien supportée, à la dose de une demi à une seringue de Pravaz, en injections hypodermiques. Hartz, Latzko, Richter et nombre d'autres opérateurs ont pu aussi l'employer. Elle a été utilisée par Lermoyez, Mahu et Horeau en bains d'oreilles quotidiens.

Kassel se félicite des résultats que lui a donnés l'addition de 1 % d'anesthésine à la solution alcoolique à 15 %. Lengemann injectait 1 centimètre cube d'une solution de cocaïne à 10 % avant la solution de thiosinamine.

La solution alcoolique à 10 % a été aussi utilisée.

Les inconvénients que présentent à divers points

de vue les solutions aqueuses, glycéro-aqueuses, alcooliques et qui mettent obstacle à leur utilisation courante en thérapeutique ont été l'origine de recherches ayant pour but l'établissement de solutions plus satisfaisantes.

Le docteur Michel (de Paris) a vu que la solubilité de la thiosinamine dans l'eau est favorisée par l'addition de certaines substances et, en particulier, par le chloral, les phénols (acide phénique, résorcine, pyrogallol), les sels d'oxyphénols solubles dans l'eau, les sels de divers acides aromatiques (acides gallique, benzoïque, salicylique), l'antipyrine.

Les propriétés toxiques ou caustiques des divers phénols ne permettent pas l'emploi de solutions phénoliques de thiosinamine. La solution à base de résorcine semble cependant susceptible d'utiles applications. De tous les substances qui favorisent la dissolution de la thiosinamine dans l'eau, l'antipyrine a semblé préférable au docteur Michel. Une demi-molécule d'antipyrine unie à une molécule de thiosinamine forme un liquide sirupeux à la température ordinaire, incolore et inodore. L'addition d'une petite quantité d'eau dissocie le composé, mais la dissolution se produit dans trois parties d'eau. La solution à 15 % :

Thiosinamine.....	15 gr.
Antipyrine.....	7 gr. 50
Eau distillée.....	Q. S. pour 100 cc.

n'est pas irritante ; elle est absolument indolore en injections sous cutanées ou en applications externes. Peu altérable à l'air et la lumière, elle ne laisse

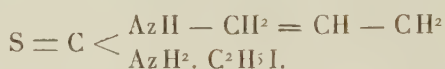
percevoir qu'au bout de plusieurs mois, dans un flacon en vidange, une légère odeur d'ail, indice d'un début de dissociation de la thiosinamine en ses éléments.

C'est à cette solution, employée sous forme de bains d'oreilles et d'instillations dans la caisse du tympan, que Lermoyez, Mahu et Horeau ont dû l'amélioration de certaines formes de surdité. Administrée par voie hypodermique, elle a donné à M. le Professeur Rohmer les heureux résultats que nous enregistrons plus loin.

Le docteur Mendel (d'Essen) a réussi à obtenir, en 1904, un sel double de thiosinamine et de salicylate de soude, connu sous le nom de Fibrolysine et préparé par Merck, de Darmstadt. Ce sel, analogue à la Diurétine, combinaison soluble de théobromine et de salicylate de soude, est le résultat de la combinaison d'une molécule de thiosinamine et d'une demi-molécule de salicylate de soude. C'est une poudre blanche, cristalline, un peu moins soluble dans l'eau que la thiosinamine-antipyrine. La solution aqueuse n'est pas douloureuse en injections hypodermiques, mais elle n'est pas stable et se décompose assez rapidement à l'air et à la lumière. Aussi est-elle livrée par le fabricant dans des ampoules de verre brun, scellées, où elle se trouve à l'abri de toute cause d'altération et qui ont été stérilisées par le chauffage à $+ 115^{\circ}$, pendant une heure, à l'autoclave. Cette solution est au titre de 1,5 partie de fibrolysine pour 8,5 parties d'eau ; le contenu de chaque ampoule, qui est de 2,3 centimètres cubes, représente 20 centigrammes

de thiosinamine. La fibrolysine a l'inconvénient de cristalliser avec une rapidité telle qu'elle obstrue souvent les aiguilles qui servent à pratiquer les injections. Les cristaux qui se forment dans les tissus au sein desquels on l'injecte, déterminent la formation de nodules assez longs à disparaître.

La tiodine Cognet est le résultat de la combinaison molécule à molécule, de la thiosinamine et de l'iodure d'éthyle. Nous ne connaissons guère ce produit d'addition de l'allylsulfocarbamide que par l'étude que lui a consacrée son inventeur, le docteur Max. Weiss (de Vienne). Sa constitution répond à la formule :



La tiodine est donc chimiquement la thiosinaminéthyliodide.

Elle se présente sous la forme de cristaux incolores, fusibles à + 68°, dont le poids moléculaire est 271 ; elle renferme 46,49 % d'iode en combinaison organique. Difficilement soluble dans l'alcool, elle se dissout dans l'eau en toutes proportions, bien plus facilement que la thiosinamine-antipyrine et que la fibrolysine. Elle est livrée par le fabricant sous forme de pilules ou de solution stérilisée contenue dans des ampoules de verre jaune, scellées, qui présente une odeur très accusée d'essence de moutarde. Une pilule correspond à 25 milligrammes de thiosinamine ; la dose initiale en est de deux par jour, elle peut être portée progressivement à six pilules par vingt-quatre heures. Inoculée dans l'hypoderme ou

dans les masses musculaires, la solution de tiodine est rapidement résorbée et les injections ne sont pas douloureuses. Weiss admet que la tiodine se dissocie dans l'organisme en ses deux éléments et qu'elle exerce, par suite, l'action toute spéciale de la thiosinamine en même temps que celle de l'iode ou des composés iodiques. Elle aurait ainsi l'avantage sur les autres préparations à base de thiosinamine, outre sa très grande solubilité dans l'eau, d'agir par sa forte teneur en iode, dont l'action sur la nutrition est si remarquable.

L'usage des savons et des pâtes à la thiosinamine, préconisé par Unna, détermine souvent une vive inflammation au point d'application et leur emploi est nécessairement limité au traitement de certaines cicatrices cutanées. Ces préparations peuvent renfermer 10, 20 ou 30 % de thiosinamine.

L'administration de ce médicament *per os*, sous forme de capsules ou de pilules a l'avantage de la commodité. Les injections sous-cutanées ou intramusculaires de thiosinamine-antipyrine de Michel, de fibrolysine de Merck, de tiodine Cognet ont, par contre, la consécration d'une expérience plus étendue; elles possèdent d'ailleurs tous les avantages que présente d'ordinaire ce mode d'administration.

L'expérience montre que la thiosinamine peut être donnée en injections à des doses quotidiennes de 5 à 15 centigrammes, ou à des doses plus élevées, de 10 à 25 centigrammes, administrées seulement deux ou trois fois par semaine.

La fibrolysine s'emploie à la dose d'une ampoule

tous les deux ou trois jours. Il en est de même de la solution de tiodine.

Dans les cas où l'on cherchera à obtenir des effets thérapeutiques rapides, on pourra recourir aux injections intra-veineuses de thiosinamine en solution isotonique ou de fibrolysine.

CHAPITRE II

Action de la Thiosinamine sur l'organisme

La thiosinamine exerce une action élective sur le tissu cicatriciel ; ainsi les cicatrices qui succèdent aux cautérisations et aux ulcérations pathologiques des téguments s'assouplissent complètement. Cette action spécifique s'exerce à distance ; il n'est pas nécessaire pour agir sur une cicatrice d'injecter la thiosinamine à son voisinage immédiat.

C'est von Hebra qui, le premier, a utilisé cette propriété dans le but de modifier les cicatrices consécutives au lupus ; ses premières communications sur les résultats que lui avait donnés la médication thiosinaminique furent faites au deuxième congrès international de dermatologie, réuni à Vienne, en 1892.

La thiosinamine n'est pas vénéneuse ; cependant, à forte doses, elle détermine des phénomènes d'intoxication. Von Hebra a démontré son innocuité chez les animaux aux doses thérapeutiques et les chiens à qui van Hoorn administra ce produit devinrent vo-

ances et engraisèrent. Lange et Döllken ont étudié les phénomènes que produit l'intoxication par la thiosinamine chez les animaux des diverses espèces. Chez les lapins, ils virent apparaître d'abord du tremblement, puis de la somnolence et de l'apathie ; chez des chiens, ils observèrent une lassitude croissante et de la somnolence. Les rats réagirent tout différemment ; une dose de 5 centigrammes suffit pour obtenir, sans phase d'excitation, une narcose profonde avec respiration régulière et suspicieuse. Chez les animaux de toutes les espèces, ce furent l'hydrothorax et l'œdème pulmonaire, qui parurent avoir provoqué la mort.

Chez l'homme, l'effet produit sur la santé générale, lorsqu'on emploie des doses modérées et renouvelées un nombre de fois limité, est celui d'un tonique léger ; on note une augmentation de poids. Parfois, il survient une légère céphalée et une fatigue passagère ; mais ces sensations disparaissent en peu d'heures.

Si l'on donne des doses plus élevées ou si le traitement est prolongé sans interruption pendant des mois et des semaines, le malade accuse une profonde lassitude, de la céphalée, de l'obnubilation, des sensations nauséuses, mais il ne se produit pas d'albuminurie. Dans les premiers temps où l'on administrait la thiosinamine, alors qu'on la donnait jusqu'à la dose de un gramme par injection, on observait d'assez fréquents débuts d'intoxication. Kunkel a vu survenir avec d'aussi fortes doses des maux de tête, des vertiges, puis des nausées et des vomisse-

ments, auxquels se joignaient une violente diarrhée et la sensation d'une très grande faiblesse.

Van Hoorn a fait pendant quinze mois à deux femmes, deux ou trois fois par semaine, des injections hypodermiques d'un centimètre cube de la solution alcoolique de thiosinamine à 15 %. Cette dose relativement très élevée n'amena à la longue qu'un peu d'inappétence et de fatigue, qui disparurent rapidement après la cessation du traitement. Urbantschitsch a pratiqué, sans aucun inconvénient, de vingt à trente injections sous-cutanées de deux en deux jours.

La toxicité de la fibrolysine est la même que celle de quantités correspondantes de thiosinamine. Aux doses thérapeutiques, elle peut déterminer les mêmes phénomènes d'intolérance. La tiodine semble n'être pas toxique à faible dose; mais, il suffit de 70 et parfois de 50 centigrammes pour faire apparaître, d'après Max. Weiss, des symptômes d'intoxication : démarche ébrieuse, nausées. Elle ne produit pas d'iodisme; nous avons pu l'employer, comme composé iodé, chez une personne d'une susceptibilité extrême aux moindres doses d'iodure, sans observer aucun phénomènes d'intolérance. Elle n'exerce pas d'action nuisible sur les organes des divers appareils et peut avoir, grâce à l'iode, une influence favorable sur le myocarde.

Mendel affirme que la fibrolysine ne provoque, *in vitro*, ni la coagulation du sang, ni d'altération apparente des globules. Lorsque la stase sanguine est suffisamment prononcée, elle n'exercerait non plus aucune action fâcheuse sur l'endothelium des veines, où on l'injecte directement.

Une partie de la thiosinamine injectée est excrétée sans modification par le rein ; une autre partie est décomposée dans l'organisme, ainsi que le prouve l'odeur d'ail qu'exhale l'haleine du malade. Quelques secondes après l'injection intra-veineuse de fibrolysine, les patients accusent spontanément une sensation tout à fait particulière d'odeur et de goût qui leur semble partir du nez, persiste quelques minutes et que les uns comparent à celle que produirait l'oignon, les autres à celle de la moutarde.

La tiodine est dissociée dans l'organisme en ses éléments et son élimination est rapide. Un quart d'heure après l'injection du médicament, on peut déceler la présence de l'iode dans les urines et on l'y trouve encore ainsi que dans les principales humeurs pendant une durée de 24 ou même 48 heures.

Les expériences de Dolliker sur les animaux ont montré que la thiosinamine provoque dans le sang des phénomènes de leucolyse, bientôt suivie d'une véritable leucocytose. Les recherches de Richter ont déterminé exactement l'action de la thiosinamine sur le sang de l'homme. Le sang était obtenu par simple piqûre du doigt pratiquée avant l'injection, une demi-heure et quatre heures après, puis le lendemain et parfois le surlendemain. On enregistrait tout d'abord une diminution rapide et considérable dans le nombre des leucocytes, qui se réduit au tiers environ du nombre primitif. Au bout de quatre heures, la teneur du sang en globules était généralement redevenue normale. Les globules rouges ne présen-

taient aucune altération ; la valeur globulaire a paru augmentée.

A la suite de l'administration de thiosinamine, Löwit note d'abord une diminution de la quantité des leucocytes, suivie d'une cytolysé des globules blancs ; au bout d'un certain temps, il voit la teneur du sang en cellules blanches augmenter d'une façon continue de telle sorte qu'en deux ou trois heures, la constitution normale du sang se trouve rétablie. Il se produit ensuite une leucocytose d'une grande intensité et un accroissement de la richesse du sang en hémoglobine proportionnelle à l'augmentation de sa teneur en leucocytes.

De même, la tiodine susciterait l'élévation du nombre des globules blancs ; de gros leucocytes mononucléaires apparaîtraient sous son influence, ainsi qu'une certaine quantité de macrophages. Elle serait donc un agent efficace de mononucléose, dont les travaux de Besançon et de Marcel Labbé ont fixé le rôle, rôle d'une importance considérable, si les hypothèses de Metchnikoff correspondent à la réalité.

Sur du tissu cicatriciel accessible à l'œil, on peut observer directement les modifications dues à l'action de la thiosinamine. Von Hébra a remarqué, dès ses premiers essais, après l'injection au voisinage d'une plaque de lupus, des symptômes de réaction locale caractérisée par de la rougeur et un gonflement prononcé, sans exsudation. L'effet réactionnel persistait dans son entier pendant quatre à six heures, puis il disparaissait progressivement ; mais, au bout de

vingt-quatre heures, il était encore appréciable. Une desquamation assez abondante en était la conséquence. Pour produire les mêmes effets par une deuxième injection, il fallait se servir d'une dose un peu plus forte.

Des cicatrices de brûlures étendues, d'un rouge livide, qui descendaient depuis l'épaule jusqu'à la fesse et rendaient impossibles et douloureux tout mouvement du tronc par suite de leurs brides fibreuses dures ont changé presque immédiatement de couleur après l'injection de fibrolysine, sont devenues plus pâles et ont pris un aspect turgide et presque transparent. Tout le tissu cicatriciel faisait à la vue et à la palpation l'impression d'avoir été imbibé de liquide. On le sentait plus souple ; il se laissait plisser et comprimer avec moins de douleur. Les mouvements, plus étendus et moins douloureux, montraient nettement qu'une seule injection avait déjà considérablement augmenté, par imbibition de la cicatrice, l'élasticité de ce tissu rigide.

Van Hoorn a parfois observé l'apparition de rhagades par suite de la rapidité extrême avec laquelle les phénomènes réactionnels se produisaient, et, contrairement à ce qu'avait vu von Hebra, ces rhagades sécrétaient souvent un liquide séreux. Pendant la réaction, les malades accusaient une sensation de chaleur et de tension, au niveau des cicatrices.

Le ramollissement déterminé par la thiosinamine survient rapidement, il est très net au bout de quelques heures, mais cet effet thérapeutique est fugitif.

Il n'y a pas réellement guérison, c'est-à dire *restitutio ad integrum*, au moins lorsqu'on s'est borné à faire des injections sous-cutanées peu nombreuses.

La constation macroscopique de l'action de la thiosinamine et de ses dérivés pharmaceutiques correspond exactement aux modifications histologiques que le microscope décèle sur le tissu soumis à leur action et excisé. Les cicatrices perdent leur aspect habituel : les fibres conjonctives présentent des contours indistincts, leurs limites sont floues ; elles semblent boursouflées et dissociées, les noyaux sont éloignés les uns des autres.

Considérée tant au microscope qu'à l'œil nu, l'action de la thiosinamine peut donc être assimilée à une imbibition séreuse, comparable à celle que produit la stase veineuse dans la méthode de Bier. Mais cette action n'intéresse jamais aux doses thérapeutiques le tissu conjonctif normal et sain. Ce n'est qu'aux doses toxiques que Döllken et Lange ont obtenu, chez la grenouille, un anasarque diffus et persistant.

Une sensibilité particulière peut d'ailleurs produire les mêmes accidents qu'une dose exagérée, ainsi que le prouve une observation de Tedeschi. Chez un malade, soumis à un traitement par la thiosinamine, les premières injections avaient été suivies de sensations de fourmillements dans les doigts, de maux de tête et de faiblesse musculaire, qui avaient disparu dès la suspension du traitement. Lorsqu'on essaya de le reprendre, ces phénomènes réapparurent, accompagnés cette fois d'un œdème considérable,

qui s'étendait à tout le tronc et intéressait la face et les membres. Aucun trouble circulatoire ne se manifesta, aucune trace d'albumine ne put être décelée dans l'urine et ces symptômes d'intoxication disparurent tous en peu de temps, sans laisser derrière eux aucun trouble de la santé.

Le ramollissement des résidus inflammatoires, des tissus de cicatrice, rend leur résorption plus facile par les leucocytes, qui, plus abondants dans le sang, sont appelés vers les cicatrices par une sorte de chimiotactisme positif, y affluent et s'y comportent, suivant Sugar, en phagocytes vis-à-vis du tissu conjonctif pathologique.

L'effet diurétique très sensible qu'exerce la thiosinamine, coïncide avec le processus de résorption des cicatrices. Il se prolonge plusieurs jours et tiendrait d'après Mertens, à une action directe du médicament sur l'épithélium rénal. Pour étayer son opinion, l'auteur de cette théorie se base sur la constitution et les affinités chimiques de la thiosinamine. Cette hypothèse est, *a priori*, admissible, mais la diurèse peut aussi résulter d'une meilleure irrigation des organes et, en particulier, des reins, sous l'influence de modifications circulatoires.

La suractivité nutritive des tissus malades que provoque ce médicament peut avoir ses dangers. On a vu le processus tuberculeux réveillé chez d'anciens bacillaires et la fièvre se rallumer, un ancien foyer d'ostéomyélite se remettre à suppurer. Il faut donc toujours s'assurer, avant de recourir à cette médication qu'il n'existe aucun foyer inflammatoire latent.

Parfois aussi des poussées fébriles sont survenues à la suite d'injections de thiosinamine chez des individus sains en apparence. Mendel rapporte les observations de deux malades, chez lesquels la fibrolysine, administrée contre des cicatrices de brûlures de la face et des mains, provoqua de l'hyperthermie. Chez l'un la fièvre s'alluma après un violent frisson le soir du jour où la troisième injection avait été pratiquée dans la matinée ; elle s'accompagna de céphalée et disparut dans la nuit après une abondante transpiration. A la suite des quatrième et cinquième injections, de nouvelles poussées fébriles se produisirent mais de moins en moins élevées et les inoculations suivantes ne provoquèrent aucune réaction générale. Chez l'autre malade, la température s'éleva jusqu'à 40°, quelques heures aussi après la troisième injection, et l'on observa de l'hyperthermie à la suite de chaque inoculation, pendant toute la durée du traitement. Brinitzer, chez un homme à qui il administrait la thiosinamine contre la sclérodermie, a vu se produire après chaque injection une très forte élévation de température. La fièvre disparut dès la cessation du traitement ; mais, à la reprise des injections, elle était encore sensible après l'administration d'une dose moitié moindre du médicament.

C'est que, malgré sa toxicité relativement faible, la thiosinamine n'est pas une substance indifférente, et qu'avec elle, comme avec presque tous les médicaments, on ne doit pas perdre de vue les idiosyncrasies. Il faut user de prudence jusqu'à ce qu'on se soit rendu compte du degré de tolérance du malade.

Juliusberg a vu apparaître à la suite de chaque injection, chez une jeune fille chlorotique, un exanthème qui occupait la face et le tronc et s'accompagnait d'infiltration œdémateuse de ces régions. Sur la poitrine, l'abdomen et les fesses, se montraient en même temps de très nombreuses taches de formes diverses et de la dimension d'une lentille ; sur les extrémités, s'observait un exanthème moucheté typique. Sur tous ces points, on notait une forte rougeur et de violentes démangeaisons. Ces accidents disparurent, lorsqu'on eût augmenté la tolérance de la malade à l'égard de la thiosinamine, en élevant progressivement la dose administrée, après avoir débuté par une dose très faible. Mais, chose remarquable, la sensation de fatigue, que la patiente n'éprouvait pas auparavant, fut alors perçue à la suite de chaque injection.

Chez de jeunes enfants, Bekess a observé des éruptions analogues à l'urticaire.

Il y a lieu de signaler aussi les accidents qui se sont produits lorsque les injections ont été faites au voisinage d'un nerf. Keitel a vu se produire une anesthésie passagère de l'avant-bras, après une injection de thiosinamine pratiquée au bras, et Glas a noté dans un cas de l'anesthésie et de la paresthésie cutanées, dont il rapporte l'origine à la lésion accidentelle d'un rameau tégumentaire du nerf médian. Tousey a observé, dans un cas, une paralysie passagère et Roos une anesthésie limitée, qui persista des semaines.

Le pouvoir bactéricide de la thiosinamine est très faible, Van Hoorn a observé que l'addition de

quelques gouttes d'une solution à 10 % à des cultures entravait le développement de certains microbes ; mais ceux-ci conservaient leur vitalité, même après un contact très prolongé avec une grande quantité de ce liquide. Il est donc nécessaire de préparer aseptiquement les solutions destinées à être injecté ou de les stériliser. On recourra, pour ce faire, à des procédés tels, que la thiosinamine, très sensible à l'action d'un chauffage prolongé à haute température, ne subisse aucune altération.

L'emploi de ce médicament provoque une résorption du tissu cicatriciel et empêche ou même supprime sa rétraction, par suite du relâchement des fibres conjonctives. On peut donc l'administrer dans tous les cas où l'on a soit à remédier à un développement exubérant du tissu de cicatrice, soit à lutter contre sa rétractilité, qui cause bien des infirmités : rétrécissements, positions vicieuses, etc.

Nous insisterons avec Teleky sur ce fait que l'intervention d'une action mécanique sur le tissu scléreux assoupli est le plus souvent nécessaire pour arriver à un résultat complet. Une sténose déjà formée ne se dilatera pas même par le traitement le plus énergique avec la thiosinamine, si le rétrécissement n'est pas distendu d'une façon mécanique, que cette dilatation soit le fait des fonctions de l'organe, de sa motricité, ou qu'elle soit produite par l'intervention d'agents extérieurs.

Lorsqu'on veut obtenir un résultat complet, il faut, autant que possible, employer en même temps que la thiosinamine tous les autres moyens thérapeutiques,

recourir, en particulier, aux médications physiques : massage, hydrothérapie, électricité. Par le concours de ces procédés, on obtiendra des résultats dans des cas où toute intervention semblait inutile.

La durée du traitement varie naturellement suivant la nature de l'affection. Il faut toujours se garder de l'interrompre trop tôt ; car il n'est pas rare de voir des cicatrices déjà ramollies, revenir rapidement, après une cessation prématurée du traitement, à leur état primitif de rigidité et de rétractilité. On le continuera donc jusqu'à ce que le tissu cicatriciel ne le cède en rien en souplesse au tissu normal et que tous les résidus inflammatoires aient disparu.

Avant de commencer l'administration de la thiosiamine, on devra se souvenir qu'elle n'agit pas uniquement sur la seule cicatrice que l'on se propose de modifier, mais aussi sur toutes celles que pourrait porter le sujet traité. Il faudra donc rechercher avec soin les vieilles cicatrices, les foyers tuberculeux à demi-guérés, etc.

CHAPITRE III

Applications thérapeutiques de la Thiosinamine

A considérer la longue liste des affections très diverses dans lesquelles le traitement par la thiosinamine a produit soit une amélioration, soit une guérison complète, on pourrait croire que ce médicament constitue une sorte de panacée. Ses indications sont, au contraire, nettement limitées. La thiosinamine agit sur les cicatrices proprement dites, c'est-à-dire sur les formations conjonctives qui viennent combler les pertes de substance des tissus vivants, ainsi que sur tout tissu cicatriciel, quel qu'en soit le siège, quelle qu'en soit l'origine, et en particulier sur les productions fibreuses dues à l'évolution de processus inflammatoires. Son action ne s'exerce d'ailleurs sur aucun autre tissu que ces néoformations conjonctives.

La thiosinamine a été introduite en thérapeutique par von Hebra, qui l'a surtout employée dans le but de ramollir les cicatrices consécutives au lupus et qui a pu enregistrer sous ce rapport d'excellents résul-

tats. Ainsi, dans un cas de rétraction cicatricielle, qui avait amené la flexion des doigts dans la paume de la main, au point que les ongles entraient dans la chair, il obtint l'extension complète des doigts après vingt-deux injections de la solution alcoolique à 15 %.

A la suite de ces succès, l'enthousiasme de von Hebra pour la nouvelle médication lui fit attribuer à la thiosinamine une action curative sur le lupus lui-même et lui suggéra l'espoir qu'il serait possible d'immuniser les animaux, au moyen de ce produit, contre l'infection tuberculeuse.

Les observations ultérieures n'ont pas confirmé ces espérances. Richter, qui a fait connaître en 1893 le résultat de ses recherches, a traité onze cas de lupus vulgaire sans constater de résorption des nodules lupiques, même après des injections multipliées. C'est ainsi qu'il n'obtint aucun résultat appréciable dans un cas où il pratiqua jusqu'à vingt-trois inoculations représentant dix-neuf grammes de la solution alcoolique à 15 %. Il ne constata non plus aucune modification des lupus érythémateux, sous l'influence d'un traitement analogue.

Malgré que van Hoorn ait recommandé de commencer toujours par instituer un traitement local et de n'employer la thiosinamine que pour modifier les cicatrices consécutives, Tousey l'a cependant administrée, à son tour, contre le lupus lui-même. Il dit avoir observé des améliorations, mais convient qu'il n'y a pas d'exemple de guérison complète et que cette médication est inférieure au traitement local.

Les essais tentés par Unna dans le même sens ne furent pas couronnés de succès et Mracek et Ulmann déclarent que la thiosinamine ne leur a donné aucun résultat dans le traitement du lupus.

Les cicatrices cutanées, au contraire, sont toujours modifiées d'une façon très favorable. D'après Juliusberg, la thiosinamine exerce constamment une action des plus efficaces sur ces lésions et, en particulier, sur les cicatrices qui succèdent au lupus. Scholz a obtenu d'excellents résultats dans un cas où la rétraction cicatricielle de la peau, après guérison d'une ulcération lupique, avait amené un retrécissement très accusé de l'orifice buccal et de l'ouverture des narines.

Plusieurs années auparavant, Tousey avait constaté l'action puissante de ce médicament sur toutes les rétractions cicatricielles de la peau et la résorption du tissu cicatriciel qu'il produit. Peu après, Unna l'avait aussi employé avec succès dans le traitement de cicatrices diverses.

Les observations plus récentes de Neumann, celles de Rille, qui a attiré l'attention sur l'influence favorable de la thiosinamine sur les cicatrices hypertrophiques, ont été confirmées par les constatations de Juliusberg, Caspary et Chotzen. Bettmann s'associe à ces auteurs, pour en recommander l'emploi dans les cas de cicatrices post-traumatiques.

Levandowsky a obtenu un succès rapide pour une cicatrice ancienne et douloureuse de la cuisse ; et, dans une communication à la Société de médecine de Francfort, Kalberlah a rapporté une observation

des plus concluantes. C'est l'histoire d'un malade atteint de neuro-fibromatose généralisée, chez qui, à la suite de l'extirpation d'un noyau fibromateux de la fosse sus-claviculaire droite, il s'était formé à ce niveau une large plaque cicatricielle, infiltrée dans la profondeur. Cette cicatrice, par compression des branches inférieures du plexus cervical, provoqua l'apparition d'une paralysie complète, du type Erb, avec réaction de dégénérescence des muscles deltoïde, coraco-bracchial, biceps, rond pronateur et court supinateur. Une vingtaine d'injections, *loco dolenti*, de fibrolysine amenèrent la disparition complète de la plaque cicatricielle et la paralysie rétrocéda rapidement, tandis que les muscles recouvraient leur excitabilité électrique.

Aronheim a constaté de même la guérison d'une paralysie périphérique isolée du nerf médian, consécutive à la cicatrisation d'une plaie de la paume de la main, qui avait intéressé l'arcade palmaire superficielle. Cette paralysie, due probablement à la compression de filets nerveux par la cicatrice, disparut rapidement sous l'influence d'injections de la solution alcoolique à 15 %, qui furent extrêmement douloureuses.

Le traitement des cicatrices de brûlures à tous les degrés donne des résultats aussi favorables. C'est ainsi que Mellin rapporte l'histoire d'une femme, chez qui des cicatrices de brûlures du deuxième au troisième degré avaient produit une ankylose du coude gauche à angle droit et de la raideur des doigts. Cette malade pouvait à peine ouvrir la main, son vi-

sage était un masque rigide et elle présentait un ectropion très prononcé des deux côtés. Elle reçut vingt-cinq injections de la solution alcoolique de thiosinamine, représentant au total 2,3 grammes environ de ce corps, à raison de trois injections par semaine. Cette médication, associée au massage et à la mobilisation, eût un plein succès ; la patiente pût reprendre son travail.

Les injections intra-veineuses de fibrolysine ont donné à Mendel un résultat excellent dans un cas de cicatrices de brûlures très étendues, épaisses, douloureuses et d'une dureté ligneuse, qui avaient amené une ankylose du coude à angle aigu et rendaient impossible tout mouvement du tronc. Après quelques injections, la sensibilité douloureuse disparut et le tissu cicatriciel s'assouplit. L'articulation du coude récupéra rapidement une mobilité telle qu'au bout de quelques semaines le patient pût reprendre son travail. A la cessation du traitement, les téguments étaient devenus souples et extensibles sur toute l'étendue de la cicatrice.

Dœwenspeck a observé l'assouplissement de cicatrices de la jambe multiples et de petites dimensions, après douze injections intra-veineuses de fibrolysine. Le malade présentant à la suite de chaque injection des symptômes d'intolérance, caractérisés surtout par de la lassitude et de la somnolence, il dut interrompre le traitement avant d'avoir obtenu la modification d'une cicatrice opératoire étendue qui siégeait aussi à la jambe.

Woltke a employé avec un égal succès un simple

mélange de thiosinamine et de salicylate de soude, préparé par un pharmacien d'après la prescription que voici :

Thiosinamine.....	} — aa	1 gramme
Salicylate de soude.....		
Eau distillée.....		10 grammes.

F. s. a. A délivrer dans un flacon noir.

Cette solution fut utilisée chez un homme porteur, au niveau du pli du coude, d'une vaste cicatrice de brûlure, qui immobilisait cette articulation. Après six injections, tous les mouvements du bras étaient redevenus complètement libres.

Chez une jeune fille, qui avait eu la peau du front et des parties latérales du nez détruite partiellement par de l'acide azotique, von Planta a administré la fibrolysine dans le but de modifier les cicatrices résultant de cet accident. Dès la cinquième injection, il put noter une amélioration et le résultat obtenu, après l'inoculation de vingt-cinq ampoules, fut très satisfaisant. La cicatrice du front devint souple et sa surface unie ; les brides fibreuses qui descendaient de chaque côté du nez disparurent.

Hirtler (de Metz) a obtenu un beau succès chez une femme qui présentait des cicatrices de brûlures profondes et douloureuses aux deux jambes. Des brides cicatricielles et les cicatrices elles-mêmes avaient amené, à la jambe droite, une ankylose presque complète du genou et de l'équinisme. A la suite de cinquante injections de fibrolysine et de l'application simultanée de la méthode de Bier, qui parut en seconder l'action, l'équinisme avait disparu, le

genou avait recouvré sa mobilité, seule persistait une ankylose partielle du cou de pied.

Un enfant, dont T. Costa a publié l'observation, était porteur d'une cicatrice de brûlure étendue à toute la moitié droite du tronc, au bras et à la cuisse du même côté. Des adhérences fixaient le bras au tronc et maintenaient l'avant-bras en flexion sur le bras et la cuisse fléchie sur le bassin. Vingt-sept injections de fibrolysine modifièrent complètement cette cicatrice. Sous leur influence, les adhérences s'assouplirent et les articulations immobilisées purent exécuter à nouveau quelques mouvements. Une intervention opératoire put-être pratiquée ensuite dans de bonnes conditions et vint compléter la guérison.

Un essai tenté par Mendel chez un malade porteur d'un ulcère de jambe à bords épais et calleux, qui mettaient obstacle à la cicatrisation, en empêchant l'épidermisation de se faire, a pleinement réussi. Les bords de la plaie sont devenus souples et lisses, après une série d'injections de fibrolysine, et, au bout de quelques semaines, l'ulcère fût cicatrisé.

*
* *

Tousey a utilisé le premier la thiosinamine dans le traitement de la chéloïde. Il en a obtenu, dans trois cas, des résultats positifs. Hebra, Unna, Juliusberg, Lewandowsky, ont eu, dans le même sens, un certain nombre de succès et Chotzen, Caspary, Bettmann et Spiegler ont aussi observé l'influence favorable de ce médicament sur les kéloïdes. Herczel a constaté, de même, une guérison rapide dans un cas de chéloïde

de la poitrine chez une femme. Dès la huitième injection, l'amélioration était manifeste.

Drowolsky, qui enregistre, dans sa thèse, les résultats des recherches du professeur Lexer rapporte que celui-ci a observé, à la suite d'injections répétées, un ramollissement de la kéloïde suivi d'une résorption, la néoformation disparaissant d'une façon à peu près complète. Aussi Lexer préfère-t-il l'administration de la thiosinamine à une opération, dont le succès est incertain.

Koeh (de Nuremberg) a noté l'action très efficace exercée par des injections de fibrobysine pratiquées au sein d'une chéloïde volumineuse de la nuque.

M. le Professeur agrégé Michel a employé aussi les injections de fibrobysine dans deux cas de chéloïde. Quoique les malades se soient soustraits prématurément au traitement, il a obtenu cependant une amélioration sensible, après six ou huit injections, dans un de ces cas, où il s'agissait de chéloïde développée sur une cicatrice consécutive à l'ouverture spontanée d'une adénite cervicale d'origine tuberculeuse.

Au contraire, Rille puis Stintzing ont contesté la réalité d'une amélioration sous l'influence de la thiosinamine et Mankiewicz n'a obtenu que des résultats douteux.

La discordance de ces observations est probablement plus apparente que réelle. Le terme générique de kéloïde sert à désigner deux affections que certains estiment tout à fait distinctes : la chéloïde fausse, qui se développe sur les cicatrices et la

kéloïde spontanée. Ces deux variétés de formations pathologiques ont d'ailleurs souvent un aspect très semblable, à ce point que quelques auteurs n'établissent entre elles aucune distinction. La kéloïde fausse, qui est l'une des étapes de l'évolution des cicatrices hypertrophiques, peut évidemment retirer des injections de thiosinamine les mêmes avantages que celles-ci. Quant aux résultats que l'on doit en attendre dans le cas de kéloïde vraie, ils sont encore problématiques, d'autant plus que Hardy en a observé, à plusieurs reprises, la disparition spontanée, en dehors de toute intervention.

Une communication de Lexer à la réunion libre des chirurgiens de Berlin, antérieure de deux ans à la thèse de Drobowski, vient à l'appui de cette interprétation. Cet observateur faisait alors remarquer qu'en regard des résultats très favorables qu'il obtenait constamment dans le cas de cicatrices chéloïdiennes, il ne pouvait enregistrer, lorsqu'il avait affaire à une kéloïde vraie, qu'un ramollissement puis une résorption localisés au point même de la tumeur où la thiosinamine avait été injectée.

*
* *

L'analogie que présentent avec certaines cicatrices cutanées les lésions caractéristiques de la sclérodermie, l'inefficacité de tout traitement sur l'évolution de cette affection ont amené des thérapeutes accoutumés au maniement de la thiosinamine à en essayer l'administration dans cette dermatose. D'après les observations publiées, ces essais auraient

été couronnés de succès. Quelqu'étonnant que puisse paraître ce résultat d'après l'opinion généralement admise aujourd'hui sur la nature de la sclérodermie, assimilée à une trophonévrose (Hallopeau), nous enregistrons ces faits sans autre commentaire.

Hébra a présenté, en 1899, à la société viennoise de dermatologie, trois malades dont il avait ainsi obtenu la guérison. Lion a employé avec succès, dans un cas de sclérodermie linéaire du front, des emplâtres à la thiosinamine et Scholz a eu recours, avec de très bons résultats, aux injections de la solution glycéro-aqueuse à 10 %.

D'après Juliusberg, l'action de ce traitement est frappante. Chez un des malades qu'il y a soumis, les téguments, qui avaient pris un aspect cicatriciel, s'étaient rétractés, atrophiés, sont redevenus souples et mobiles après vingt à trente injections.

Galewosky, Herxheimer, Neumann, Brinitzer ont aussi employé, avec de bons résultats, les injections de thiosinamine dans le traitement de la sclérodermie.

Il suffit de signaler, en passant, les échecs éprouvés par Juliusberg et Scholtz dans le traitement du mycosis fongoïde, contre lequel il n'existait aucune médication efficace avant l'institution des méthodes radiothérapiques.

*
* * *

Dans des cas d'éléphantiasis non invétérés et ne se compliquant pas d'abcès, Castellani a vu se produire, sous l'influence d'injections de fibrolysine,

une résorption des amas conjonctifs. Cette amélioration obtenue, il pratiquait l'amputation de lambeaux elliptiques de la peau devenue trop large, en y comprenant les noyaux fibreux irréductibles. Les difformités purent être ainsi corrigées dans une large mesure.

Clair a eu l'occasion de voir appliquer ce traitement par son inventeur lui-même et il a pu se rendre compte de sa valeur réelle. Les injections doivent être précédées d'une période de repos absolu, d'une durée d'une semaine, pendant laquelle on soumet le membre malade à la compression par les bandes élastiques ou par des coussinets remplis de plomb de chasse. Elles sont pratiquées dans les régions les plus atteintes par l'éléphantiasis. Le port d'un bas élastique permet d'éviter les récidives.

Dans un cas d'œdème chronique du visage consécutif à un érysipèle et analogue à l'infiltration de l'éléphantiasis, Døwenspeck n'a observé aucune amélioration, à la suite de douze injections de fibrolysine, malgré l'emploi simultané d'autres moyens thérapeutiques et en particulier du massage.

Par contre, les injections de thiosinamine exerçaient une action des plus efficaces sur le rhinophyma. Lewandowsky en a obtenu de bons résultats dans cette forme d'acné hypertrophique, en y associant les médications classiques : régime alimentaire spécial et surveillance des phénomènes de la digestion, traitement local par le massage et les scarifications, sous l'influence des injections, les nodosités récentes peuvent se résorber.

*
* * *

Dans les sténoses œsophagiennes d'origine cicatricielle, l'association des injections de thiosinamine à la dilatation mécanique a donné des résultats bien plus rapides et plus complets que le cathétérisme seul. On a pu obtenir ainsi un calibre permettant l'alimentation normale, dans des cas où le passage des sondes aurait été incapable à lui seul de produire la moindre amélioration.

Chez une malade de Teleky, cette médication a eu d'excellents effets et l'on put constater à l'œsophagoscope les modifications subies par l'anneau cicatriciel, sous l'influence du traitement. Deux ans plus tard, la guérison persistait et la malade avalait sans peine tout ce qu'elle ingérait.

Un accident survenu dans un autre cas, observé par le même auteur, montre quelles lésions peuvent être provoquées par la thiosinamine. Chez un jeune homme porteur d'un retrécissement très serré, la gastrotomie avait dû être pratiquée afin d'éviter la mort par inanition. Douze jours après l'opération, on voulut rétablir la perméabilité des voies naturelles par l'introduction d'une sonde à demeure. Le passage des bougies les plus fines étant impossible, une injection de solution alcoolique à 15 % fut faite. Quelques heures après, il survint une incontinence de la fistule stomacale. La dénutrition rapide qui en résulta, jointe à des complications pulmonaires, enleva le malade en quelques jours. L'autopsie montra les tissus cicatriciels ramollis à la périphérie de la fistule.

Dans une communication faite deux ans plus tard

à la Société de médecine interne de Vienne, Teleky insiste sur les précautions à prendre lorsqu'on institue un traitement par la thiosinamine. Il recommande, en particulier, de ne pas y recourir dans les cas de sténoses récentes et de ne pas administrer des doses exagérées, capables de provoquer une tuméfaction des tissus de cicatrice telle que la perméabilité de l'œsophage retréci en soit encore diminuée.

Chez un enfant, porteur d'un retrécissement dû à l'absorption d'un liquide caustique moins de trois mois avant les premières injections, il vit se produire après une amélioration transitoire une aggravation qui obligea à pratiquer la gastrotomie.

Dans un autre cas où la sténose datait déjà de huit mois, ce traitement eût, au contraire, un succès complet.

Deux malades atteints de retrécissements cancéreux de l'œsophage, auxquels Baumstark a administré la thiosinamine, n'en ont naturellement retiré aucun bénéfice.

Halasz a obtenu uniquement par les injections de la solution alcoolique à 15 % une amélioration très notable chez un jeune homme qui avait avalé une gorgée de vitriol.

Dans la série des observations, publiées par Irsai, on note que l'emploi exclusif de la thiosinamine a eu dans onze cas un excellent résultat. Chez sept autres malades, la dilatation méthodique dût être associée aux injections : c'est ce traitement mixte que recommande Irsai.

Sur sept cas observés par Schiller, les injections

de thiosinamine ont favorisé, chez quatre malades, l'action du cathétérisme, qui ne produisait auparavant aucun effet. Dans les trois autres cas, par contre, le rétrécissement resta infranchissable et il fallut avoir recours à une intervention chirurgicale.

Kircz vante l'action de ce médicament sur les sténoses cicatricielles de l'œsophage. Les injections de fibrolysine, pratiquées en même temps que le passage des sondes, ont donné de bons résultats à Michaelis, qui conseille d'en tenter l'essai, avant de se résoudre à une opération.

Schneider (de Bâle), a publié l'observation d'un enfant de cinq ans qui, à la suite de l'ingestion de soude caustique, présentait une sténose infranchissable. Dès la seconde injection de thiosinamine, une sonde de 3 millimètres put franchir le rétrécissement; après la septième, une sonde de 9,3 millimètres passa facilement.

Chez un vieillard porteur d'un rétrécissement si serré qu'il était menacé de mourir d'inanition, Pollack a obtenu une amélioration rapide sous l'influence des injections de fibrolysine. Une jeune fille, atteinte de sténose d'origine traumatique, qui admettait à peine une sonde n° 3 Charrière, a été guérie après sept injections.

Chez un homme, dont l'œsophage avait subi l'action corrodante de la soude, et chez qui les essais de dilatation, renouvelés pendant plus de quinze mois, n'avait déterminé aucune modification, Weisselberg employa successivement les injections sous-cutanées d'un centimètre cube d'une solution de

9 parties de thiosinamine, dans 9 parties d'alcool absolu et 60 d'eau distillée, puis, après la vingtième injection, la fibrolysine. Il arriva d'abord à introduire les plus grosses sondes à travers deux premiers rétrécissements sans réussir, toutefois, à faire passer les plus fines bougies à travers un troisième, qui siégeait au niveau du cardia. Ce n'est qu'après la trente-neuvième injection qu'il y parvint. L'amélioration s'accrut ensuite rapidement et l'œsophage redevint complètement perméable.

Hagenbach-Burckhardt, chez un enfant de quatre ans, a obtenu la dilatation rapide d'un rétrécissement dû à l'ingestion de potasse caustique, qui n'admettait qu'une sonde de 2,5 millimètres. Dès les premières injections de fibrolysine, il parvint à introduire au travers une sonde de 6 millimètres et l'œsophage récupéra par la suite un calibre suffisant, pour permettre au petit malade de se nourrir comme tout le monde.

*
* *

La thiosinamine a encore été utilisée dans le traitement de lésions modifiant le calibre ou la forme du tube digestif et qui siégeaient plus bas que le cardia.

Un homme, atteint de rétrécissement cicatriciel du pylore, consécutif à une ulcère de cette région, présentait des phénomènes si graves que l'on fut sur le point de pratiquer la gastro-entérostomie. Avant de se résoudre à cette opération, Hartz pratiqua des injections d'une solution alcoolique de thiosinamine à 15 %, à la dose de un centimètre cube, qui furent faites deux fois par semaine, sous la peau du dos.

Une amélioration se manifesta rapidement et l'on obtint enfin une guérison en apparence complète, qui persistait un an plus tard. Au début du traitement, l'effet immédiat de l'injection se traduisait souvent par une aggravation passagère des troubles liés à la sténose, exacerbation due vraisemblablement à une turgescence du tissu cicatriciel. En même temps, le malade accusait une sensation désagréable à la région pylorique.

Les essais de Baumstark qui ont porté, en particulier, sur quatre rétrécissements cicatriciels du pylore et trois rétrécissements cancéreux n'ont pas eu de résultat positif. Les injections de thiosinamine ont même paru, chez ces malades, avoir exercé une influence fâcheuse sur l'état général. Baumstark conseille de ne pas employer ce traitement pendant trop longtemps, lorsque le malade est très affaibli, afin de ne pas laisser passer le moment propice à une intervention chirurgicale.

Dans un cas de rétrécissement dû à la cicatrisation d'un ulcère rond, qui rendait le pylore complètement infranchissable aux aliments et provoquait des vomissements très fréquents, Combe a obtenu par l'emploi de la fibrolysine, d'abord une amélioration rapide, puis, après vingt injections, la disparition de tous les symptômes de stase.

Sachs a observé aussi la guérison d'une sténose cicatricielle du pylore par la fibrolysine. Il recommande d'en essayer l'administration avant de pratiquer une opération.

Lorsque la thiosinamine a assoupli les cicatrices

et rendu le rétrécissement extensible, le passage du chyme et les contractions de l'estomac exercent, à l'égard de la sténose, une sorte de dilatation. Mais encore faut-il pour cela que le muscle stomacal ait conservé une certaine vigueur ; s'il est devenu complètement atone, il n'y a rien à attendre de cette médication.

C'est ainsi que Mendel a dû abandonner le traitement d'un cas de sténose cicatricielle et adresser le malade au chirurgien, la tunique musculaire de l'estomac ayant perdu toute tonicité ; tandis qu'un autre malade, dont l'affection était moins ancienne, voyait son état franchement amélioré par la fibrolysine.

Glogner n'a obtenu qu'une simple amélioration chez un seul des deux malades qu'il a soignés. Strauss, qui cependant a prolongé ce traitement pendant plusieurs semaines dans deux cas de stévoses bénignes, puis Van Leersum, qui l'employa également chez un malade atteint de rétrécissement cicatriciel, n'ont observé, aucune amélioration.

Chez une femme atteinte d'ulcère rond, qui présentait un empâtement de la région épigastrique, formant une tumeur du volume du poing, Kaufmann eût l'idée de pratiquer, à un jour d'intervalle, deux injections sous-cutanées d'une demi-seringue de Pravaz d'une solution de thiosinamine à 15 %. Il renouvela ces injections quinze jours après, puis encore une fois au bout de trois semaines. Sous l'influence de ce traitement, la malade n'a plus éprouvé les douleurs que lui causait la tumeur épigastrique et celle-ci a presque complètement disparu.

La disparition de certaines de ces tumeurs peut, il est vrai, être le résultat de nouvelles dispositions anatomiques, provoquant la dissimulation des masses dures primitivement accessibles à la palpation, qui vont se loger sous les fausses côtes gauches. Dans d'autres cas, on a observé la rétrocession spontanée de tumeurs inflammatoires en un temps très court (1).

Von Tabora a institué, dans un cas d'estomac en bissac par bride cicatricielle, un traitement mixte par les injections de solution glycéro-aqueuse à 20 % et le massage pratiqué sur l'estomac au moyen d'un ballon en caoutchouc qu'il introduisait vide, au moyen de la sonde œsophagienne, et qu'il gonflait ensuite. Au bout de trois mois, il a eu la satisfaction de constater le rétablissement de la forme normale de l'estomac et la disparition de la bride cicatricielle.

Dans un cas de périgastrite consécutive à un ulcère de l'estomac et dans une péricholécystite, Baums-tark n'a observé aucune amélioration sous l'influence de la thiosinamine. Il estime que les excellents résultats obtenus par Hartz dans un cas de sténose du pylore et par von Tabora ne sont dûs, en réalité, qu'au traitement diététique ou mécanique concomitant.

Michael a pratiqué des injections de fibrolysine, à la dose d'une demi-ampoule tous les deux jours, dans deux cas d'adhérences périgastriques d'origine in-

(1) MOUISSET et BARATHIER, Communications à la Société des sciences médicales, séance du 8 avril 1908 (*Presse Médicale*, 1908, n° 39, p. 312).

flammatoire, sur lesquelles elles ont exercé une influence favorable.

Ebstein pense que la thiosinamine peut rendre des services contre la constipation chronique due aux adhérences intestinales et dispenser d'une opération.

Dans un cas de pérityphlite observé par Herczel, son administration a eu de très bons effets ; la tumeur inflammatoire, qui avait le volume d'une tête d'enfant, s'est résorbée en l'espace de cinq à six semaines.

Emmerich rapporte l'histoire d'un homme chez lequel des brides péritonales, qui s'étaient formées à la suite d'une laparotomie, exerçaient une compression sur l'intestin. Ce malade présentait une constipation opiniâtre ; il n'allait à la selle que tous les deux ou trois jours, les selles étaient douloureuses et n'étaient obtenues, le plus souvent, qu'au moyen de laxatifs. Trente injections de fibrolysine, chacune d'une ampoule entière, firent disparaître ces troubles : le malade eut chaque jour une selle régulière, sans l'aide de laxatifs. Cinq mois après la dernière injection, les fonctions digestives restaient normales.

A la suite d'une hystérectomie totale, une femme présentait entre l'intestin et la vessie des adhérences qui provoquaient de violentes douleurs à l'émission des urines et des fèces. Mendel lui fit des injections de fibrolysine qui amenèrent une guérison complète.

Dans les rétrécissements cicatriciels du rectum, dus à une inflammation de nature banale, l'association de la thiosinamine à la dilatation, conseillée par Richter, pourrait avoir d'aussi heureux résultats que

dans le traitement des sténoses œsophagiennes ou uréthrales. Il n'a été publié jusqu'à ce jour aucune observation concernant des faits de cet ordre.

* * *

En gynécologie, la thiosinamine a été employée par Latzko dans une quarantaine de cas où il s'agissait de tumeurs annexielles, de périmétrites, de salpingites, de rétroflexions avec adhérences, etc. Sous l'influence des injections de la solution alcoolique à 15 %, les malades, qui appartenaient à la classe ouvrière, ont vu leurs souffrances diminuer et elles ont pu reprendre leurs occupations. Leur examen a permis de constater que plusieurs tumeurs des annexes avaient diminué de volume et que, dans une série de rétroflexions primitivement fixées, l'utérus avait repris sa mobilité.

Mendel a publié les observations de deux femmes chez qui la fibrolysine lui donna les meilleurs résultats. La première éprouvait de violentes douleurs, dues à une bride dure située dans le paramètre gauche et partant d'une fissure du col. Ces douleurs disparurent et la bride se ramollit sous l'action des injections combinées au massage bi-manuel, alors que tous les moyens thérapeutiques antérieurement employés n'avaient eu aucun effet.

Chez la seconde malade, on trouvait une masse d'une dureté ligneuse, siégeant dans le paramètre gauche et englobant le rectum, qui formait un obstacle à la défécation et provoquait souvent des phénomènes très menaçants. D'autres médications

avaient échoué ; les injections de fibrolysine amenèrent la résorption des exsudats inflammatoires, l'anneau qui enserrait l'intestin disparut ainsi que tous les phénomènes qui en dépendaient.

Offergeld a étudié les effets thérapeutiques de la thiosinamine chez cinquante-cinq malades, dont près de la moitié présentaient des déviations utérines immobilisées et quelques-unes de l'épaississement et de la rétraction cicatricielle du ligament utéro-sacré gauche, par suite d'inflammations antérieures d'origine intestinale. Il n'a obtenu aucun résultat favorable ; il a simplement constaté le ramollissement du tissu cicatriciel, sous l'influence du traitement. Cet insuccès semble tenir à ce qu'il n'a pas fait intervenir un traitement mécanique pour agir sur les tissus ainsi modifiés.

La fibrolysine a été administrée par Vogelsanger chez dix-huit malades qui, à la suite d'inflammations d'origine et de gravité diverses, présentaient des brides fibreuses dans le paramètre. En associant le massage à cette médication, Vogelsanger a obtenu de bons résultats dans les cas où il s'agissait de brides siégeant d'un seul côté. Il vit ainsi l'utérus reprendre sa situation normale, le tissu cellulaire pelvien redevenir souple, les phénomènes subjectifs s'amender et, en particulier, les douleurs disparaître. Mais, dans les cas d'inflammation mal éteinte, l'action du médicament fut très faible et souvent à peine sensible.

Bien que les tumeurs fibreuses ne représentent pas du tissu cicatriciel à proprement parler, Unna a

proposé d'utiliser la thiosinamine dans leur traitement. Gardiner a employé les injections intra-musculaires de fibrolysine dans quelques cas de fibromes utérins. Au cours de cette médication, il a observé la disparition rapide de la tumeur et une amélioration de l'état général des malades. Dans trois cas, il a obtenu un succès complet et l'une de ces malades est accouchée plus tard sans accident d'un bel enfant ; dans un quatrième cas, le fibrome subit une diminution de volume considérable.

Chez une femme âgée et très affaiblie qui ne voulait pas consentir à se faire opérer, Mendel a vu un fibrome utérin colossal subir une diminution de hauteur d'un travers de main après quarante injections de fibrolysine, pratiquées en l'espace de trois mois. Deux autres malades, soumises au même traitement, s'y sont soustraites avant qu'il n'ait pu produire une amélioration.

Nous devons à l'obligeance de M. Pillot, interne des hôpitaux, l'observation d'une femme qui présentait une atrésie cicatricielle du vagin consécutive à des brûlures des parois vaginales. Après correction de ce retrécissement par une intervention chirurgicale, des injections de tiodine furent pratiquées dans le but de provoquer l'assouplissement des cicatrices de brûlures. Il ne s'est pas produit, sous leur influence, de modification bien nette ; il semble seulement que le tissu cicatriciel soit devenu plus vasculaire.

Richter, qui a administré la thiosinamine, en 1893, dans une demi-douzaine de cas de rétrécissements de l'urèthre, sans instituer en même temps de traitement local, n'en a obtenu aucun résultat.

Hanc a publié, la même année, les observations de deux malades atteints de sténoses anciennes difficilement dilatables, chez qui les injections de la solution alcoolique à 15 % employées seules, sans le secours de la dilatation, ont produit une amélioration sensible mais non définitive. Les bons résultats obtenus par Juliusberg n'ont pas été plus durables et Mankiewicz a vu également les rétrécissements se reproduire en cinq ou six mois.

Les essais de Remete n'ont pas eu plus de succès et cet observateur en a conclu que l'action exercée par la thiosinamine sur les sténoses uréthrales, bien qu'elle soit appréciable, ne peut suffire à amener la guérison. Ce médicament lui a paru destiné à servir seulement d'adjuvant à la méthode classique de dilatation par les sondes.

Ces conclusions confirmaient l'opinion déjà émise par Tousey. Elles ont été justifiées par les excellents résultats obtenus par Schourp, qui a pratiqué des injections intra-musculaires de fibrolysine, à titre de médication auxiliaire, dans le traitement de deux cas de rétrécissements d'origine blennorrhagique. Le relâchement du tissu cicatriciel rend plus facile le traitement mécanique, qui s'effectue aussi plus rapidement.

Les injections intra-veineuses de fibrolysine, associées à la dilatation, ont donné de brillants résul-

tats à Frank dans douze cas de rétrécissements serrés, avec rétention complète ou partielle et infection vésicale, dans lesquels le cathétérisme était impraticable au début du traitement.

Lang a publié deux observations concernant l'une un vieillard de quatre-vingt-un ans, porteur d'un rétrécissement consécutif à une rupture de l'urèthre survenue cinquante-trois ans auparavant, l'autre un homme, qui présentait depuis trois ans une sténose de la portion membraneuse de l'urèthre, due à une blennorrhagie. Dans les deux cas, le rétrécissement dur et serré devint facilement dilatable, sous l'influence de la fibrolysine administrée en injections intra-musculaires. Quatre mois environ après la fin du traitement, le canal conservait le calibre auquel il avait été amené.

Dans le traitement de l'induration des corps caverneux par la thiosinamine, Sachs n'a obtenu qu'un résultat très douteux. Les injections intra-musculaires de fibrolysine ont cependant produit une amélioration sensible chez un malade de Mendel, atteint de la même affection et traité pour rétraction de l'aponévrose palmaire. Wælsch a même observé une guérison complète, en continuant les injections pendant six mois, chez un de ses confrères, qui, sous l'influence de cette maladie et des douleurs qu'il éprouvait à chaque érection, en était arrivé à un état de dépression très profonde et songeait au suicide.

Lüth a eu recours, dans six cas de prostatite chronique, d'origine gonorrhéique, à l'administration de la fibrolysine en injections intra-musculaires. Chez

tous ces malade, l'affection était arrivée à un stade avancé de son évolution et Lüth qualifie de parenchymateuse la forme sous laquelle elle se présentait : la consistance et le volume de la prostate étaient très notablement augmentés et il n'y avait plus de prostatorrhée. Sous l'influence du traitement, la glande reprit des dimensions et une consistance normales et, par le massage, on réussit à faire apparaître au méat une goutte de liquide prostatique.

Chez un homme qui présentait une déformation de la vessie par des brides cicatricielles après une laparotomie, Frank a employé avec succès la fibrolysine. Le sommet de la vessie était attiré en haut et à gauche et présentait un aspect infundibuliforme ; le col était, par suite, déformé d'une façon analogue. Des douleurs violentes résultaient des tiraillements subis par l'organe. Deux injections amenèrent une diminution de ces douleurs, qui disparurent après la quatrième. La fibrolysine permit en même temps au massage, qui avait été déjà pratiqué sans résultat, d'exercer une action efficace. L'amélioration obtenue persistait un an après la fin du traitement.

*
* * *

Les maladies de l'appareil respiratoire, contre lesquelles la thiosinamine peut être administrée avec succès, sont assez peu nombreuses, d'autant plus qu'ici il est souvent impossible de seconder son action, en agissant mécaniquement sur les tissus cicatriciels qu'elle a modifiés.

Dans cinq cas de rhinosclérome, Glas a eu recours

aux injections d'un demi-centimètre cube de la solution alcoolique à 15 %, pratiquées trois par semaine, dans le but de faciliter la dilatation. Par l'association de ces moyens thérapeutiques, il a obtenu un résultat meilleur et plus rapide que par l'emploi isolé des procédés mécaniques.

Glas a vu survenir, dans un cas de syphilis nasopharyngée, à la suite d'injections de thiosinamine, une dyspnée intense avec une tuméfaction des replis sous-glottiques telle que l'on dut pratiquer la trachéotomie. Ce fait montre avec quelle prudence il faut employer ce médicament, lorsqu'il peut, par son action sur des tissus de cicatrice, aggraver une sténose des voies aériennes.

En 1894, alors que les premières observations de von Hebra n'avaient pas encore subi un contrôle suffisant, Sedsiak, partageant les espérances qu'elles avaient fait naître, se servit de la thiosinamine dans le traitement de la tuberculose du larynx et du poumon. L'expérience a démontré depuis que ce médicament, loin de guérir les tuberculeux, pouvait provoquer chez eux des accidents sérieux.

Les injections de fibrolysine ont donné à Combe un résultat des plus favorables chez un enfant de trois ans qui, à la suite d'une trachéotomie, présentait une sténose du larynx et des crises de suffocation très graves. Les crises dyspnéiques disparurent après dix injections ; le rétrécissement, dessiné chaque semaine par le professeur Mermod, diminua rapidement au cours du traitement.

Friedländer a employé, avec succès, des injections

sous-cutanées de solutions glycéro-aqueuses de thiosinamine à 10 ou à 20 % contre les épaissements de la plèvre consécutifs aux pleurésies. Cette médication a produit une amélioration manifeste des symptômes objectifs ; la respiration devenait plus facile, les malades se sentaient soulagés et les organes déplacés reprenaient en même temps leur situation normale. Dans une communication plus récente, il dit avoir observé une résorption très rapide des fausses membranes de la plèvre, sous l'influence de la thiosinamine.

Dans un cas de pleurésie plastique, Herczel a constaté l'action favorable des injections de fibrolysine.

Chez une malade qui, à la suite d'une pleurésie, ressentait à chaque inspiration profonde une douleur très vive, due à des adhérences solides des deux plèvres, Mendel a employé en même temps les injections de fibrolysine et la gymnastique respiratoire. Leur association lui a donné les meilleurs résultats ; après la cinquième injection, c'est-à-dire au bout de trois semaines, la douleur avait complètement disparu.

Rotschild emploie d'une façon habituelle la fibrolysine contre les épaissements et les fausses membranes de la plèvre et il en obtient d'heureux effets. Dans un cas où la pointe du cœur battait dans le troisième espace intercostal gauche, à deux travers de doigt du sternum, il a vu le cœur revenir à sa position normale à la suite d'injections intra-musculaires associées aux bains salés et à la gymnastique

respiratoire. Dans tous les cas, il a pu noter une diminution des épaissements de la plèvre.

Roos a tenté le traitement par la thiosinamine des maladies valvulaires du cœur consécutives à l'endocardite. Il a utilisé la solution alcoolique à 15 % en injections sous-cutanées, à doses progressivement croissantes, dans trois cas d'insuffisance mitrale. Les résultats obtenus ne permettent pas de formuler une conclusion nette. Il semble seulement que cette médication, qui n'exerce aucune action fâcheuse, puisse produire une certaine amélioration des symptômes subjectifs.

L'état d'un enfant de dix ans, atteint de symphyse péricardique avec cirrhose cardiaque, à qui Combe a administré la fibrolysine, s'est trouvé très amélioré après vingt injections. Le cœur a repris sa mobilité et la cirrhose elle-même a paru un peu diminuée.

Mendel a éprouvé un insuccès complet dans un cas d'insuffisance mitrale consécutive au rhumatisme articulaire chez une jeune fille de dix-neuf ans. Malgré un traitement de six semaines, par les injections intra-veineuses de fibrolysine, il n'a pu constater aucune modification de l'état du cœur.

Rénon n'a obtenu également aucun résultat appréciable dans le traitement des lésions mitrales, insuffisance ou rétrécissement. Dans les affections aortiques, il a constaté que la thiosinamine diminuait souvent la dyspnée d'une façon remarquable et produisait un abaissement de la pression artérielle. Dans un cas de symphyse cardiaque avec médiastinite, il a observé une amélioration considérable de

la dyspnée, sans modifications sensibles des signes physiques.

Suivant le même observateur, l'action de ce médicament sur l'artériosclérose sans lésions aortiques nettes est le plus souvent nulle ; sous son influence, il se produit parfois une diminution de la dyspnée et un abaissement de la tension artérielle.

Dans tous les cas où Rénon a pu constater une action favorable, l'amélioration s'est prolongée après la cessation du traitement pendant une durée de trois semaines à deux, trois, quatre et cinq mois.

En somme, dans les fibroses cardio-vasculaires, en dehors de la symphyse cardiaque, où la thiosinamine paraît efficace, elle semble n'agir que par les modifications de la circulation générale qu'elle détermine.

*
* * *

Dans quelques cas, elle paraît avoir exercé une influence favorable sur des adénopathies, mais les observations publiées ne permettent pas de conclure à une action vraiment curative à l'égard des adénites chroniques.

Von Hebra a vu, chez des individus scrofuleux ou tuberculeux, les tumeurs ganglionnaires diminuer de volume et se résoudre en ganglions distincts. Opposant cette amélioration à l'inefficacité de la thiosinamine dans les cas d'adénites syphilitiques, il a pensé que ce fait pourrait parfois constituer un précieux élément de diagnostic.

Chez des enfants, Bekess a obtenu plusieurs fois d'excellents résultats. Dans quatre cas, les tumeurs

ganglionnaires chroniques ont disparu complètement ; et, dans sept, elles ont subi une diminution de volume ; chez huit autres malades, il ne s'est produit aucune amélioration.

Roos, par contre, malgré la prolongation de l'emploi de la thiosinamine durant des mois, n'a pu éviter de recourir à l'extirpation des ganglions.

Dans un cas de lymphosarcomes du cou volumineux et siégeant des deux côtés, qui avaient récidivé après leur ablation, Ernst a observé, après l'administration de thiosinamine non seulement une rapide diminution de volume de ces tumeurs, mais encore la disparition des chéloïdes développées sur les cicatrices opératoires.

Sous l'influence de vingt-deux injections de tiodine, dont chacune correspondait à dix centigrammes de ce corps, c'est-à-dire à près de cinq centigrammes d'iode, Max. Weiss a constaté, chez un homme atteint de lymphome du cou, une diminution de cinq centimètres de la circonférence de cette région.

Ces deux observations auraient une importance capitale, s'il existait des preuves irréfutables de la nature maligne de l'affection ganglionnaire. Mais il est encore impossible, malgré les travaux accumulés depuis soixante ans, de tracer, au point de vue clinique, des limites précises entre les hypertrophies simples des ganglions et les néoplasmes désignés par Virchow sous le nom de lymphosarcomes. Aussi, est-il permis de se demander si Ernst et Weiss n'ont pas eu affaire simplement à de ces engorgements

ganglionnaires d'origine soit tuberculeuse, soit banale, qui guérissent parfois sans médication, et contre lesquels, d'ailleurs, il semble, d'après les faits publiés par Bekess, que la thiosinamine ait une action efficace.

*
* * *

Tousey a reconnu à ce médicament des propriétés remarquables pour la résorption des tumeurs malignes ; ses résultats auraient été positifs dans deux cas de carcinome. Eisenberg dit aussi avoir eu un succès rapide chez un malade atteint de cancer de la langue, qui avait déjà récidivé deux fois et avait amené une cachexie très prononcée.

La thiosinamine serait-elle donc capable de guérir le cancer ? Il ne nous appartient pas de trancher une question d'une telle importance. Nous ferons seulement remarquer qu'il est au moins permis d'en douter, puisque les travaux de Tousey ont été publiés il y a douze ans, que ceux d'Eisenberg datent de dix ans et que, depuis lors, aucun autre observateur n'a enregistré des faits de cet ordre, quoique la thérapeutique des cancers ait fait l'objet de recherches innombrables.

Pour l'instant, il est sage de s'en tenir à la recommandation de von Hebra qui conseille de ne pas employer la thiosinamine chez les sujets atteints de tumeurs malignes, de crainte que l'ouverture des lymphatiques ne détermine des généralisations ou des métastases.

K. Boseck a traité un cas de myosite ossifiante

progressive par les injections de fibrolysine qui ont agit d'une façon très énergique.

*
* * *

La rétraction de l'aponévrose palmaire ou maladie de Dupuytren est une affection dont la nature n'est pas encore exactement connue. Il est possible que les causes et le mécanisme qui la produisent ne soient pas constamment identiques. Cette hypothèse, si elle se vérifiait, donnerait l'explication des effets inconstants qu'exerce ici la thiosinamine.

Dans le traitement de cette affection par les injections de la solution glycéro-aqueuse à 10 %, Lengenmann a obtenu une amélioration voisine de la guérison chez deux malades, qui sont arrivés à étendre la main d'une façon plus ou moins complète, résultat qui persistait un an plus tard. Chez un troisième malade, dont un doigt ankylosé formait avec la main un angle de 70°, l'extension pût se faire après quarante-cinq injections.

D'après les observations de Riese, les injections de thiosinamine exercent sur la rétraction de l'aponévrose palmaire une action constante, mais peu prononcée. Lexer déclare qu'après des injections répétées, la contracture diminue, mais que les résultats obtenus ne sont pas durables et que l'affection revient à son point de départ au bout de quelques mois. Pour lui, cette médication ne peut remplacer le traitement opératoire et donne seulement une amélioration passagère, pratiquement négligeable.

Teschemacher a cependant obtenu, de l'administra-

tion de la fibrolysine, dans un premier cas, des résultats supérieurs à ceux d'une intervention chirurgicale et, chez un autre malade, le rétablissement complet des formes et des fonctions de la main.

Une amélioration s'est produite d'une façon extraordinairement rapide chez l'un des sujets dont Plesch a publié les observations. Elle était sensible dès la cinquième injection de fibrolysine et la guérison complète fut obtenue au bout de dix injections. Un an après la fin du traitement, qui comprit vingt injections, les doigts jadis fléchis pouvaient être étendus et pliés sans gêne, la force de la main était rétablie. Il restait cependant dans l'aponévrose des nodules d'épaississement douloureux ; mais ils n'entravaient pas les fonctions de la main. Chez un second malade, dont la contracture était d'origine centrale (syringomyélie), Plesch a naturellement éprouvé un échec ; l'amélioration légère, qui s'était esquissée au cours de la médication, disparut trois semaines après sa cessation.

Jellinek a signalé les résultats très intéressants que lui ont donnés les moyens thérapeutiques auxquels il a eu recours. Chez un ouvrier âgé, dont les deux mains présentaient une rétraction de l'aponévrose palmaire due à une succession de traumatismes subis au cours de son travail, il employa des injections de solution alcoolique de thiosinamine pratiquées dans l'épaisseur des tissus malades, après anesthésie cutanée par le chlorure d'éthyle ou la cocaïne, et associées à l'application d'onguents à la thiosinamine. Cette médication locale, appliquée

exclusivement à la main gauche, amena, en moins d'une année, une guérison complète, limitée elle aussi au côté gauche, tandis qu'il ne se produisit aucune modification dans l'état de la main droite.

En associant les injections de fibrolysine au traitement chirurgical, Lawrie a obtenu un succès durable et complet.

Les injections d'une solution de thiosinamine à 10 %, à la dose de deux centimètres cubes, combinées au massage et aux bains d'air chaud, ont donné d'excellents résultats à Langemak, dans six cas de maladie de Dupuytren. Les doigts ont toujours recouvré leur mobilité ; la main est redevenue entièrement normale chez les malades dont la guérison a été la plus complète et, en particulier, dans deux des cas les plus graves. Trois ans plus tard, il ne s'était pas produit de récurrence. Chez un des sujets dont Becker a publié les observations, dix-neuf injections de fibrolysine, pratiquées en l'espace de quatre semaines, ont eu un plein succès. Dans un autre cas moins avancé, il s'est produit une amélioration après huit injections.

Koch a obtenu, après dix injections de fibrolysine, une guérison complète, qui persistait huit mois après la fin du traitement.

*
* * *

William Robinson a publié l'observation d'un malade dont la jambe, complètement fléchie sur la cuisse, a pu, après un traitement par la thiosinamine, être complètement redressée.

Une ouvrière dont Lengemann rapporte l'histoire avait eu la main en partie écrasée dans une presse à imprimer. Trois mois après l'accident, la consolidation s'était faite ; il existait des masses cicatricielles épaisses : le pouce était complètement immobilisé et sans force, la phalange unguéale ne jouissait pas de mouvements actifs. La mobilisation, l'application d'onguents à la thiosinamine à 20 %, et 22 injections de solution alcoolique libérèrent les tendons des adhérences qui les fixaient. A la suite de ce traitement, la malade parvint à opposer le pouce aux deuxième et troisième doigts et elle put reprendre son travail.

Herczel a constaté, dans des cas d'ankylose articulaire, que la thiosinamine rendait plus rapide l'effet des moyens orthopédiques ordinaires.

En combinant le traitement salicylé par injections intra-veineuses d'atritine à l'administration de la fibrolysine en inoculations intra-musculaires, Mendel a obtenu d'excellents résultats dans un certain nombre de cas d'ankylose due à l'arthrite chronique, surtout lorsqu'il a associé à cette double médication l'action des agents physiques et, en particulier, celle de la chaleur, de l'électrothérapie et de la mobilisation.

Salfeld qui, en deux ans, a pratiqué plus de cinq cents injections intramusculaires de fibrolysine, a employé surtout cette préparation dans des cas de polyarthrite chronique et d'arthrite déformante et en a presque constamment obtenu des résultats très favorables. Sous l'influence de ces injections, il a vu les exsudats se résorber, la crépitation et la douleur

disparaître, les mouvements devenir plus faciles et plus étendus.

Chez une femme atteinte d'une synovite chronique du genou, datant de trois ans et consécutive d'une métrite puerpérale, compliquée de phlegmatia alba dolens, Woltke a administré la thiosinamine associée au salicylate de soude. La malade, qui ne pouvait marcher qu'en boitant, par suite de contracture de l'articulation atteinte, recouvra en un mois une démarche normale.

Frank a employé avec succès la fibrolysine dans trois cas d'inflammation ancienne des capsules fibreuses et des ligaments du tarse. Depuis plusieurs mois, ces malades éprouvaient de violentes douleurs, la marche leur était très pénible et chez l'un d'eux, dont l'affection était d'origine gonococcienne, il existait, en outre, depuis longtemps, un épaissement douloureux du tendon d'Achille. Les médications antérieures avaient été complètement inefficaces. Des injections intra-musculaires de fibrolysine provoquèrent une amélioration rapide, bientôt suivie d'une guérison complète, qui persistait de trois à six mois plus tard.

Dans le traitement d'une ankylose du genou datant de six ans et consécutive à une blessure de cette articulation, Becker obtint de six injections intra-musculaires de fibrolysine, pratiquées dans l'espace de quatorze jours, une amélioration notable, après échec de toute autre médication. Ce traitement ne put malheureusement être continué jusqu'à guérison complète.

M. le Professeur Rohmer a observé, sous l'influence d'injections hypodermiques de thiosinamine-antipyrine, une amélioration des mouvements chez un homme âgé atteint de rhumatisme chronique. Ces heureux résultats ne furent malheureusement que passagers ; le malade était extrêmement sensible aux variations atmosphériques et le moindre changement de température réveillait ses douleurs et augmentait son impotence.

Nous avons eu personnellement l'occasion de constater une guérison complète dans un cas de rhumatisme chronique du poignet et du métacarpe, où les douleurs étaient très intenses. Elle se produisit au bout d'un mois et demi environ, sous l'influence de la tiodine administrée en pilules (une pilule correspond à 2,5 centigrammes de thiosinamine) au nombre de trois, puis de quatre par jour, en deux périodes de trois semaines séparées par un repos d'une dizaine de jours.

A côté de ces succès, on enregistre aussi quelques échecs. Becker n'a obtenu aucune modification dans un cas de rhumatisme déformant. M. Hanns, interne des hôpitaux de Nancy, a pratiqué sans aucun résultat une douzaine d'injections de fibrolysine, en l'espace de deux mois, chez une femme de vingt-trois ans, qui présentait une ankylose de la main. Atteinte en 1906 d'érythème noueux, cette malade avait contracté la blennorrhagie au début de l'année 1907. Au mois d'août suivant, elle présenta une arthrite du poignet gauche, suivie d'une arthrite des autres articulations de la main. Après disparition des accidents

aigus, il subsistait en février 1908 une déformation de la main correspondant au type d'extension de Charcot avec déviation légère des doigts vers le bord cubital et ankylose presque complète. Les phalanges pouvaient exécuter quelques mouvements de faible amplitude, la mobilité du poignet était nulle. Dans ce cas, l'action de la mobilisation méthodique était cependant venue en aide au traitement par la thiosinamine.

* * *

Les accès d'épilepsie jacksonienne ont leur origine dans une irritation de la zone corticale motrice du cerveau et cette irritation peut être due à des épaississements fibreux circonscrits des méninges, à des formations cicatricielles, résidus d'anciens extravasats sanguins, toutes productions qui se ramollissent, se dissocient, se résorbent en partie sous l'action de la thiosinamine.

Mendel a publié l'observation d'un ouvrier qui, à la suite d'une contusion du crâne, qui ne provoqua pas sur le moment de phénomènes graves, eût des attaques d'épilepsie corticale, qui ont disparu après un traitement de trois mois par la fibrolysine. Il pense qu'il s'était produit un épanchement de sang entre les méninges et que l'irritation de l'encéphale était due à la masse fibreuse formée aux dépens de cette collection.

Dans un cas où il semblait que des phénomènes de compression cérébrale, apparus après une fraction du pariétal gauche avec enfoncement, pussent être attribués à un épaississement cicatriciel des

méninges, Døwenspøck n'a cependant obtenu aucune amélioration.

Combe a vu cesser les crises d'épilepsie jacksonienne chez un enfant à la suite d'injections de fibrolysine. Mais il est impossible de tirer de ce fait des conclusions en faveur de cette médication, le petit malade ayant été soumis aussi à un traitement déchloruré et bromuré.

Le même observateur a administré la fibrolysine chez plusieurs enfants atteints de sclérose cérébrale et a observé chez tous une diminution de l'état spastique. La paralysie n'a pas été sensiblement améliorée dans les cas anciens ; elle a été favorablement influencée chez un seul malade dont la maladie ne datait que de trois mois. Cet enfant est arrivé à marcher presque normalement, mais la main n'a pas recouvré tous ses mouvements.

Pope a administré la thiosinamine contre le tabes et il rapporte l'observation d'un malade, chez lequel il a observé une amélioration frappante, à la suite de vingt-quatre injections de fibrolysine.

L'emploi de la tiidine a également donné des résultats positifs à Max Weiss, dans le traitement de quatre tabétiques. Dans le premier de ces cas, la parésie des sphincters, les crises gastriques et les douleurs fulgurantes ont disparu, ainsi que les symptômes ataxiques et la sensation de fatigue et d'épuisement. Chez le second malade, cette médication a été suivie de la disparition de la parésie vésicale et de la paresthésie plantaire, elle a diminué la fréquence et la durée des douleurs fulgurantes. Dans les deux autres cas, il

s'est également produit, sous son influence, un temps d'arrêt dans l'évolution de la maladie et une amélioration qui persistait quelques mois plus tard.

Il est impossible, à l'heure actuelle, d'apprécier exactement la valeur de ce traitement dans l'ataxie locomotrice. La nature et le point de départ des lésions médullaires et radiculaires, qui caractérisent cette maladie au point de vue anatomique, font encore l'objet de discussions. D'autre part, le tabes ne suit pas constamment une marche identique. Son évolution est fréquemment interrompue par des périodes d'arrêt et Charcot a réuni, sous le nom de tabes bénin, des observations de gens ne présentant qu'un petit nombre de symptômes tabétiques, qui évoluent avec une extrême lenteur et peuvent s'améliorer et guérir.

M. le Docteur Perrin a bien voulu nous communiquer l'observation d'un jeune homme de dix-sept ans qui présentait le tableau clinique complet de la maladie de Friedreich. Ce malade avait été suivi pendant deux ans environ et son état était resté stationnaire pendant toute cette période. Après échec de tous les traitements classiques et en désespoir de cause, M. le Docteur Perrin lui fit, enfin, une série d'injections de fibrolysine, pratiquées tous les deux jours, à la dose d'une ampoule chaque fois. Le malade très découragé, cessa de se présenter à la Clinique de M. le Professeur Spillmann, où il était en traitement, après la huitième injection. Aucune modification de son état ne s'était manifestée à ce moment et il ne s'en est produit aucune dans les semaines suivantes.

Au sujet de ce malade, M. le Docteur Perrin insiste sur ce fait que « les lésions dites de sclérose, « que présente le système nerveux central dans la « maladie de Friedreich, ne sont pas constituées par « du tissu scléreux, au sens ordinaire du mot. Tous « les éléments de l'axe encéphalo-médullaire sont « d'origine ectodermique, tandis que le tissu fibreux, « tissu conjonctif différencié, est d'origine méso- « dermique ». On ne peut donc assimiler ces lésions aux autres fibroses, « pas plus au point de vue his- « tologique, qu'au point de vue embryologique. Quel « que puisse être l'activité de la thiosinamine sur le « tissu scléreux ordinaire, il n'y a pas lieu de s'éton- « ner de son inefficacité dans des affections de cet « ordre ».

La névrite chronique, considérée au point de vue anatomo-pathologique, est souvent une névrite interstitielle associée à de la périnévrite. Les lésions intéressent primitivement le tissu conjonctif qui sépare les faisceaux nerveux et entoure le nerf, tandis que les fibres nerveuses elles-mêmes n'offrent que des modifications à peine sensibles et surtout secondaires. La thiosinamine peut déterminer l'assouplissement et la résorption partielle du tissu fibreux, véritable tissu de cicatrice, qui, par l'action mécanique qu'il exerce sur le nerf et les modifications qu'il apporte à sa nutrition, est la cause de tous les phénomènes de névrite. Elle est donc capable d'amener la disposition de ces symptômes. Son action, dans ces formes de névrite, peut être comparée à celle du hersage proposé par Gérard-Marchant.

Comme cette opération, elle libère les faisceaux nerveux de la gangue conjonctive qui les enserre, mais elle a sur elle l'avantage de ne présenter ni difficulté, ni danger d'aucune sorte.

Quelques observations viennent à l'appui de ces vues théoriques. Chez un malade atteint de névrite sciatique, consécutive à une blessure du gros orteil, Kob, après avoir constaté l'inefficacité absolue des traitements usuels, pratiqua des injections de fibrolysine et put constater, dès la septième, une diminution très remarquable des douleurs. Mendel rapporte l'histoire de deux malades, dont l'un souffrait de sciatique et l'autre de névrite traumatique du plexus brachial. Le premier guérit complètement après douze injections de fibrolysine et les douleurs disparurent chez le second après cinq injections. Dans deux autres cas de névrite sciatique et de névrite brachiale, il a obtenu les mêmes résultats.

Chez un malade atteint non plus de névrite, mais de névralgie sciatique scoliotique, Dæwenspæck a éprouvé, au contraire, un insuccès complet, malgré l'association aux injections de fibrolysine d'autres moyens thérapeutiques.

*
* * *

En otologie, la thiosinamine donne d'excellents résultats dans les cas de surdité dûs à l'otite adhésive, lorsque le labyrinthe est sain et l'étrier mobile. La technique et les indications du traitement thiosinaminique chez les sourds ont été étudiées par Ho-

reau, qui a donné dans sa thèse l'indication de tous les essais tentés dans ce sens jusqu'à 1906.

Depuis cette époque, E. Urbantschitsch a publié les résultats que lui ont donnés les injections hypodermiques de fibrolysine dans le traitement des processus adhésifs de l'oreille moyenne et contre l'otosclérose au début. Il pratiquait ces injections à doses progressivement croissantes de 30 centigrammes à 2,3 grammes, sous la peau du bras. Il a obtenu d'excellents résultats par la combinaison de cette médication avec un traitement mécanique énergique destiné à mobiliser les osselets.

Hans Daae a observé une amélioration considérable dans des cas analogues à ceux traités avec succès par MM. Lermoyez et Mahu et dont les observations ont été rassemblées par Horeau, mais, comme ceux-ci, il n'a obtenu aucune modification chez les malades atteints d'otosclérose. Il a utilisé la solution glycéro-aqueuse à 10 % en injections intramusculaires pratiquées tous les deux jours, à la dose d'une demi-seringue de Pravaz, et associées au traitement mécanique.

CHAPITRE IV

La Thiosinamine en thérapeutique oculaire

La thiosinamine est susceptible de rendre en oculistique de signalés services.

Von Hebra a observé l'amélioration, sous son influence, d'ectropions résultant de cicatrices lupiques de la région palpébrale et les a vus parfois disparaître en quelques mois. Plus récemment, Grunert a obtenu de bons résultats dans le traitement de cicatrices palpébrales et péri-orbitaires consécutives au lupus. Par contre Uhthoff a administré la thiosinamine sans succès contre les cicatrices conjonctivales dues au trachome.

L'emploi de la fibrolysine, dans le cas de rétrécissement des voies lacrymales, n'a donné à M. le docteur Carra (de Paris), aucun résultat favorable.

Plusieurs observateurs ont signalé l'éclaircissement des taies de la cornée, sous l'influence de la même indication. Etant donné la difficulté qu'il y a à apprécier à leur juste valeur les résultats d'un traitement dans lequel on a mis toutes ses espérances pour la guérison de lésions indélébiles et dont

aucune méthode exacte ne permet de mesurer l'opacité, il est prudent d'enregistrer simplement les résultats publiés et de surseoir à adopter les conclusions de leurs auteurs, jusqu'à ce que de nouvelles recherches soient venues résoudre définitivement ce problème.

Deux malades, auxquels Richter a administré la thiosinamine pour d'autres affections, étaient porteurs de taies ; l'un d'eux aurait bénéficié de cette médication, à ce point de vue, et son acuité visuelle en aurait été améliorée. Tousey dit avoir toujours obtenu sous ce rapport les résultats les plus complets. Des malades, qui présentaient des opacités de la cornée si accentuées et si étendues qu'il leur était impossible de se diriger, auraient recouvré une acuité visuelle normale.

Ruoff a également essayé d'obtenir par le même traitement l'effacement des taies. Bruno aurait obtenu des résultats remarquables de l'emploi de la fibrolysine, qui aurait eu une action efficace sur des lencomes consécutifs à la kératite à hypopyon et aurait modifié des opacités étendues et très accentuées, au point de les transformer en nébulosités insignifiantes.

J. Galezowski a employé des solutions thiosinamine-antipyrine à 8, 10 et 15 %, en bains d'yeux, d'une durée de cinq minutes, deux fois par jour. Il aurait obtenu des résultats favorables, même dans des cas de taies de la cornée datant de quinze à vingt-cinq ans. Sur vingt-six cas traités, il aurait observé neuf fois

une amélioration sensible ; dans les autres cas, aucune modification ne s'est produite.

Il convient de remarquer que la transparence de la cornée dépend uniquement de l'agencement des fibres du stroma conjonctif, disposées en lames respectivement perpendiculaires. Le défaut de transparences des taies est dû à la disposition irrégulière des fibrilles du tissu de cicatrice, qui les constitue. Il faudrait donc, pour que la thiosinamine amenât réellement la disparition des opacités cornéennes, qu'elle soit capable d'agir sur l'orientation des éléments du tissu conjonctif.

Lewandowsky a associé, dans le traitement de synéchies iriennes consécutives à un iritis scarlatin, les injections de la solution alcoolique à 15 % de thiosinamine aux instillations d'homatropine et, il a pu observer, dès la huitième injection, une amélioration notable. Le malade s'est malheureusement soustrait au traitement d'une façon prématurée et n'a pas été revu par la suite.

Les observations de Bruno montrent aussi que la thiosinamine, par le ramollissement et le relâchement du tissu cicatriciel qu'elle produit, rend plus efficace l'action des mydriatiques et celle des myotiques dans le traitement des synéchies iriennes. Ces résultats et ceux qu'a obtenus Brandenburg cadrent parfaitement avec le beau succès que l'emploi de la thiosinamine a donné, dans le même sens, à M. le Professeur Rohmer.

A la suite de poussées répétées d'iritis, il s'était produit chez une religieuse âgée, une obstruction

complète de la pupille de l'œil gauche. La vision de cet œil était donc abolie.

Le 16 décembre 1907, cette malade reçut sous la peau de l'avant-bras une première injection de deux centimètres cubes de la solution de thiosinamine-antipyrine de Michel.

Les 18, 20 et 27 décembre, les 8 et 13 janvier 1908, de nouvelles inoculations de même dose furent pratiquées au niveau des avant-bras.

Le 13 janvier, on constate de la rougeur de la conjonctive et une légère injection périkeratique avec douleurs. L'iris et la chambre antérieure présentent un trouble léger.

Le 17, on note encore de l'injection périkeratique, les douleurs ont disparu. La cornée montre à l'éclairage oblique une infiltration diffuse, peu accentuée, sans ulcération. Septième injection.

Le 20, l'œil est encore injecté, un peu douloureux. Huitième injection.

Le 23, on observe un léger trouble de la chambre antérieure.

Le 27, ce trouble persiste ainsi que les douleurs. La pupille ne se dilate pas.

Les 23, 27 et 31 janvier, nouvelles injections. Ce dernier jour la malade rapporte qu'au cours de son travail elle a ressenti, la veille, une amélioration subite de la vision, qui a persisté depuis. Elle a pu apercevoir assez distinctement sa main de l'œil gauche.

Les 3 et 7 février, douzième et treizième injections. Le 7, on remarque que la chambre antérieure s'éclair-

cit. La vision ne s'améliore pas ; elle paraît avoir plutôt diminuée dans le courant de la semaine.

Le 12, la pupille se dilate, mais la vue est toujours très trouble. Injection.

Le 19, la pupille s'éclaircit et s'est dilatée. La malade compte les doigts à une distance de un mètre ; elle reçoit une nouvelle injection.

Le 24, seizième injection.

Le 4 mars, la malade se plaint d'éprouver, depuis quelque temps, à la suite de chaque injection, de l'inappétence et une sensation de fatigue profonde, qui persiste pendant deux jours. Injection.

La malade est revue le 13 mars. A cette date, l'état général et l'état local sont satisfaisants.

Le 20 mars, elle lit à 2 mètres, de l'œil gauche, les caractères de la première ligne de l'échelle murale de Sulzer ; l'acuité visuelle de l'œil droit est de 0,15. Elle reçoit des verres sphériques + 2D, pour corriger sa presbytie.

Le 30 avril, l'amélioration s'est encore accentuée ; la malade lit à 3 mètres de l'œil gauche les caractères de la première ligne du tableau ophtalmométrique.

La thiosinamine a donc provoqué ici la résorption des dépôts fibrineux, qui obstruaient le champ pupillaire et le ramollissement puis la rupture des synéchies. Au cours du traitement, on a eu l'impression très nette qu'elle renforçait l'action dilatatrice de l'atropine sur la pupille. Le résultat obtenu est très satisfaisant, puisque la vision de l'œil gauche a été suffisamment restaurée, pour que cet œil puisse permettre à la malade de se diriger ou se livrer à des

travaux qui n'exigent pas une acuité visuelle normale.

Dans deux autres cas où la thiosinamine fut depuis administrée et où il s'agissait d'iritis avec synéchies, le traitement ne pût être continué assez longtemps. Les malades cessèrent de se présenter à la consultation de M. le Professeur Rohmer, l'un après la seconde injection, l'autre après la troisième.

Sucker a publié les observations de deux sujets atteints de choroïdite disséminée exsudative, chez lesquels la thiosinamine a amené une amélioration très sensible de la vision. Dans l'un de ces cas, l'affection avait une allure chronique et trois mois et demi de traitement furent nécessaires pour obtenir un résultat favorable, d'autant plus précieux, d'ailleurs, que le malade était borgne. Cet homme qui, d'abord, ne pouvait lire que les caractères de la ligne $\frac{20}{120}$, après correction de son astigmatisme, arriva à nommer les lettres de la ligne $\frac{20}{30}$. Une vaste cicatrice de la joue droite fut, en même temps, très favorablement influencée ; elle devint moins rétractile et un ectropion, qu'avait produit sa rétraction, disparut complètement. Un leucome aurait été, enfin, si heureusement modifié qu'au bout d'un mois et demi de traitement on aurait pu examiner au travers le fond de l'œil.

Dans le second cas, on avait affaire à une forme aiguë ; la thiosinamine exerça une action plus rapide, mais le résultat fut moins satisfaisant.

« Aucun autre médicament, dit Sucker, ne m'a

donné, dans des cas du même genre d'aussi beaux résultats que la thiosinamine. » Les succès qu'il enregistre sont, d'ailleurs, d'autant plus remarquables que nos moyens de lutter contre les choroïdites sont en réalité très faibles et fort aléatoires.

Une communication de Grunert au Congrès de la Société ophtalmologique allemande, réuni à Heidelberg, en 1906, a fait connaître les résultats qu'il a obtenus dans le traitement de l'atrophie optique post-névritique par la thiosinamine associée à la strychnine. Cet auteur se servait d'une solution glycéro-aqueuse de thiosinamine à 10 %, à laquelle il ajoutait vingt centigrammes de nitrate de strychnine pour cent grammes de la solution. Huit cas d'atrophie du nerf optique furent ainsi traités et Grunert put observer, chez trois de ces malades, une amélioration sensible de la vision. Les cinq autres malades étaient complètement amaurotiques et la thiosinamine avait été administrée chez eux en désespoir de cause.

On doit continuer le traitement dans des cas semblables, tant qu'il y a amélioration progressive. Lorsque l'état devient stationnaire, on supprime la strychnine, pour se borner à l'administration de la thiosinamine seule, dont on doit se garder de cesser trop tôt l'emploi, afin d'éviter les rechutes.

A cause de l'action hyperhémiante et lymphagogue de ce médicament, Grunert conseille de ne pas l'employer lorsqu'il existe un décollement de la rétine, des opacités du corps vitré, un processus inflammatoire récent, de quelque nature qu'il soit. Dans l'atrophie du nerf optique consécutive à une névrite, on

ne commencera jamais le traitement avant la disparition de tout phénomène inflammatoire.

La thiosinamine exerce, en somme, au niveau de l'œil la même action sur les tissus de cicatrice que partout ailleurs. Elle provoque leur assouplissement et leur résorption, soit au niveau des paupières, soit dans les différents milieux du globe oculaire, chambre antérieure, iris et membranes profondes, ainsi que dans le nerf optique ; elle détermine la résolution des exsudats inflammatoires de l'iris et de la choroïde.

CONCLUSIONS

La thiosinamine administrée chez des individus qui ne présentent ni foyer inflammatoire en activité, ni cicatrice récente, ni tumeur maligne, est, en général, inoffensive. Sauf les cas exceptionnels de susceptibilité toute particulière que quelques individus peuvent présenter à son égard, elle n'exerce sur l'organisme, à dose thérapeutique, aucune action fâcheuse ; les phénomènes désagréables qu'elle détermine assez souvent n'offrent aucune gravité et disparaissent en quelques heures.

Comme pour un grand nombre de médicaments, le maximum d'effet est obtenu par l'administration de la thiosinamine en injection ; les injections intraveineuses (fibrolysine ou solution de Rénonisotonique) produisent des résultats particulièrement rapides.

L'emploi de la thiosinamine et de ses dérivés est indiqué dans tous les cas où l'on a à remédier à la gêne ou aux infirmités dues à un développement exubérant ou à la rétractilité du tissu cicatriciel. On en obtient d'excellents effets dans les cicatrices cutanées, quelle qu'ait été la cause des pertes de substance qu'elles comblent, et dans les chéloïdes cicatricielles. Elle peut être un auxiliaire précieux dans le traitement de l'éléphantiasis et du rhinophyma.

La thiosinamine constitue un moyen accessoire

très utile dans le traitement des sténoses ; elle facilite la dilatation et permet d'arriver rapidement au rétablissement d'un calibre suffisant des conduits naturels.

En diminuant la résistance des adhérences des séreuses, elle permet aux organes de reprendre leur situation lorsqu'ils ont été déplacés et de se libérer des compressions ou des tiraillements qu'ils subissent de la part de brides cicatricielles.

Elle semble déterminer la résolution des tumeurs fibreuses et de certains engorgements ganglionnaires. Elle peut rendre des services dans le traitement de la maladie de Dupuytren, lorsque la rétraction de l'aponévrose palmaire tient à une cause locale, est due à l'inflammation produite par des froissements répétés

Les observations publiées jusqu'à ce jour ne permettent pas de déterminer exactement quelles sont les formes d'arthrite chronique ou d'ankyloses articulaires qui sont justiciables de la médication thiosinaminique. Il est bien certain, en tous cas, qu'elle est incapable de remédier aux déformations des surfaces articulaires ou à leurs déplacements.

Le rôle que peut jouer la thiosinamine dans la thérapeutique des affections du système nerveux central est assez problématique, mais elle possède une action efficace contre les névrites chroniques.

Dans des cas bien déterminés, l'audition et la vision peuvent s'améliorer sous l'influence d'un traitement par la thiosinamine.

Vu :

Le Président de la Thèse,

ROHMER.

Vu :

Le Doyen,

GROSS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie,

C H . A D A M ,

Correspondant de l'Institut.

Nancy, le 11 Juin 1908.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ARONHEIM. — *Ein Fall von isolierter peripherer Lähmung des Nervus medianus*. Monatschrift für Unfallheilkunde, 1905, n° 5.
- AUVERNY (G. ARPA). — *Azione della tiosinamina e fibrosina sui tessuti fibrosi cicatriziali, risultato benefico ottenuto in un caso di artrite cronica con anchilosi*. La Medicina italiana, Napoli, 1906, n° 30, p. 220-222.
- BAUMSTARK. — *Ueber Thiosinaminwirkung bei Erkrankungen der Verdauungswege*. Berliner klinische Wochenschrift, 1904, n° 24, p. 640-642.
- BECH (J.-C.). — *Thiosinamin bei Ohrenkrankungen*. Laryngoscope, 1902, juin.
- BECKER. — *Ueber Fibrolysinkuren*. Deutsche medizinische Wochenschr., 1907, n° 43.
- BEKESS (A.). — *Ueber Thiosinamin*. Archiv f. Kinderheilkunde, 1895, p. 439.
- BERTHELOT et JUNGFLAISCH. — *Traité élémentaire de chimie organique*, Tome II. Paris, Masson, 1898.
- BETTMANN. — *Verhandlung des VII. Kongress des deutschen dermatologischen Gesellschaft, in Breslau ; 28-30 mai 1901*.
- VON BEZOLD. — *Lehrbuch der Ohrenheilkunde f. Ärzte u. Studierende*. Wiesbaden, Bergmann, 1906.
- BOAS (J.). — *Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten*. Leipzig, G. Thieme, 1903.
- BOSECK. — *Myositis ossifians progressiva geheilt durch Thiosinamin*. Münchener mediz. Wochenschr., 1906, n° 48, p. 2350.

- BRANDENBURG (G.). — Mediz. Klinik, 1907, n° 30.
- BRINITZER. — *Temperatursteigerung nach Thiosinamingebrauch*. Berl. klin. Wochenschr., 1906, n° 4, p. 104.
- BRUNO (D.). — Rivista internazionale di clinica et terapia, 1906 n° 2.
- *Fibrolysin in der Augenheilkunde*. Wochenschr. f. Therapie u. Hygiene des Auges ; 1906, n° 9.
- CASPARY. — Verhandl. d. VII. Kongress d. deutsch. dermatol. Gesellschaft, 1901.
- CASTELLANI (A.). — Journal of tropical medicine and hygiene ; 1907, n° du 1^{er} août.
- *Palliativbehandlung des Elephantiasis*. Archiv f. Schiffs und Tropenhygiene, 1907, Bd XI, H. 17.
- CHOTZEN. — Verhandl. d. VII Kongress d. deutsch. dermatol. Gesellsch., 1901.
- CLAIR. — *Traitement palliatif de l'éléphantiasis par la fibrolysine*. Société de Pathologie exotique, 13 mai 1908. Presse médicale, 1908, n° 40, p. 315.
- COMBE. — Revue médicale de la Suisse romande, 1906, nos 2 et 3. Presse médicale, 1906, n° 26, p. 205.
- COSTA (T.). — *Sull'importanza della fibrolisina in chirurgia*. Gazz. internaz. di Medicina, Chirurgia e interessi profes., 1908, n° 3.
- CULLAGH. — Med. News, 1905, 30 Déc.
- Internationales Zentralblatt f. Ohrenheilk., 1906, n° 9, p. 415.
- DAAE (H.). Nordisk Tidsskrift for Terapi, Bd VI, n° 3.
- DIAMANT (S.). — Nederl. Tijdschrift voor Geneeskunde, 1907, II, n° 25.
- DÆWENSPECK (W.). — *Beiträge zur intravenösen Injektionstherapie*. — II. *Intravenöse Thiosinamininjektion*. Therapie der Gegenwart, 1905, Juin, p. 251-255.
- *Attritin und Fibrolysin*. Therapie d. Gegenw. 1905, Octobre, p. 477.
- DÖLLKEN. — Arch. f. experimentelle Pathol. u. Therapie, 1897, Bd XXVIII, p. 321.

- DOBROWOLSKY. — *Ueber schwere Narbenkontrakturen nach Verbrennung und über Thiosinaminwirkung*. Inaugural Dissertation, Königsberg, 1907.
- DOMINICI (L.). — Policlinico, 1907, XXV, M.
- EBSTEIN. — *Stuhlverstopfung*, p. 47 et 109.
- EISENBERG. — Charité-Annalen, 1898, n° 25, p. 524.
- EMMERICH. — *Ueber Fibrolysinwirkung*. Allgem. Med. Centr.-Zeitung, 1907, n° 6.
- ERNST. — Journal de médecine de Paris, 1904, n° 48.
- FOREST. — *Fibrolysin bei Oesophagusstriktur*. Deutsch. med. Wochenschr., 1906, n° 23, p. 942.
- FRANK. — Communication au 10^{me} Congrès d'urologie française; refer: Bulletin de l'Association française d'urologie, 1906.
- *Ueber die Beeinflussung von Narbenstrikturen durch intravenöse Anwendung einer neue Thiosinaminverbindung*. Therap.-Rundschau, 1907, n° 34 et 35.
- FRIEDLÄNDER. — Versammlung d. deutschen Naturforscher u. Ärzte in Kassel, septembre 1903. Berlin. klin. Wochenschr., 1903, n° 41, p. 947.
- *Zur Behandlung pleuritischer Schwarten*. Wien. klin. Rundsch., 1906 n° 5; Deutsch. med. Wochenschr., 1906, p. 316.
- GALEWOSKY. — Verhandl. d. VII. Kongress d. deutsch. dermatol. Gesellsch., 1901.
- GALEZOWSKY (J.). — *Traitement des taies de la cornée par la thiosinamine*. Congrès de la Société française d'ophtalmologie, 1908. Presse médicale, 1908, n° 42, p. 331.
- GARDINER (S.-H.). — *Treatment of uterine fibromyomata with Thiosinamine injections*. Mercks Archives, 1907, Oct.
- GERVINO. — Gaz. degl. Osped., 2 févr. 1908. Refer: Action de la thiosinamine sur les adhérences péritonéales; Archives générales de médecine, 1908, n° 4, p. 247.
- GLAS (E.). — *Thiosinaminversuche bei Rhinosklerom*. Wien. klin. Wochenschr., 1903, n° 10, p. 310-313.
- GLOGNER (M.). — *Ueber den Einfluss des Thiosinamins auf*

- Magenerweiterungen infolge narbiger Pylorusstenose.*
Therap. d. Gegenw., 1904, Juillet, p. 332-334.
- GRAWITZ. — *Klinische Pathologie des Blutes*, p. 116. A. Enslin, Berlin, 1906.
- GRUNERT. — *Das Thiosinamin in der Augenheilkunde.* Ophthalmolog. Klinik, 1906, n° 17.
- HAGENBACH-BURCKHARDT. — *Ueber zwei Fälle von Heilung von Narbenstriktur des Oesophagus durch Thiosinamin.* Medizin. Klinik, 1907, n° 27.
- HALACZ. — Monatschr. f. Ohrenheilkunde, 1904, n° 11.
- HANC. — Wien. med. Presse, 1893, n° 8, p. 286.
- HANSZEL. — *Thiosinamin und Vaselineinjectionen bei Narben.* Wien. klin. Wochenschr., 1905, n° 1, p. 22.
- HARTZ (A.). — *Ueber Behandlung einer Pylorusstenose mit Thiosinamin.* Deutsch. med. Wochenschr., 1904, n° 8, p. 277-279.
- VON HEBRA. — *Ueber die Wirkung des Allylsulfocarbamids (Thiosinamins) bei subcutaner Einverleibung.* Wien. med. Bl., 1895, Bd VI.
- *Vorläufige Mittheilung über die Wirkung des Allylsulfocarbamids (Thiosinamins) bei subcutaner Einverleibung.* Monatsh. f. prakt. Dermatologie, Hambourg, 1892.
- *Internation. klin. Rundschau*, Vienne, 1892, n° du 11 sept.
- *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis*, 1892, p. 1014.
- *Unnas Monatsh. f. prakt. Dermatol.*, 1892, Bd XV, p. 432.
- *Weitere Mittheilung über die Wirkung und Anwendungsweise des Thiosinamins.* Monatsh. f. prakt. Dermat., 1893, n° 9.
- *Arch. f. Dermat. u. Syphilis*, 1899, Bd XLVIII, p. 120.
- HERCZEL. — *Budapesti Orvosi Ujsag*, 1904, n° 24.
- HERSCHELL. — *Gastric adhesions and their treatment by Fibrolysin.* Folia Therapeutica, 1907, Juillet.
- HERXHEIMER. — *Verhandl. d. VII. Kongress d. deutsch. dermatol. Gesellschaft*, 1901.
- HILDEBRAND. — *Réunion libre des chirurgiens de Berlin*, séance du 14 Nov. 1904, Presse médicale, 1905, n° 2, p. 14.

- HIRSCHLAND. — *Ueber die Verwendung des Thiosinamins und Fibrolysin in der Otologie und Rhinologie*. Arch. f. Ohrenheilk., Bd LXIV, H. 2-3, p. 107-117.
- HIRTLE. — *Behandlung eines Falles von Brandnarben mit Fibrolysin*. Medizin. Klinik, 1907, n° 41.
- HÖNIG. — Therapie d. Gegenw., 1905, n° 2.
- VAN HOORN. — *Klinische und bacteriologische Erfahrungen mit Thiosinamin*. Verhandl. d. IV. Kongress d. deutsch. dermat. Gesellschaft, p. 236. Centralbl. f. inn. Médecine, 1896, n° 43, p. 1143; Monatsbl. f. prakt. Dermatol., 1894, Bd XVIII, p. 605-607; Bulletin général de thérapeutique, 1897, tome CXXIV, p. 33.
- HOREAU. — *Traitement de l'otite adhésive par la thiosinamine*. Thèse de Paris, 1907.
- IRSAI (A.). — *Ueber den Wert des Thiosinamins*. Budapesti Orvosi Ujsag, 1907, n° 46, p. 875-879.
- JELLINEK (S.). — *Zur kausalen Thiosinaminbehandlung des Malum Dupuytren*. Wien. klin. Wocheschr., 1906, n° 28, p. 869.
- JULIUSBERG. — *Ueber Wirkung, Anwendungsweise und Nebenwirkungen des Thiosinamins*. Deutsche med. Wochenschrift, 1901, n° 35, p. 591 (O. A.).
- KALBERLAH. — Société de médecine de Francfort-sur-Mein, 4 sept. 1905. Presse médic., 1905, n° 89, p. 718.
- KALINCZUK. — Prag. med. Wochenschr., 1893, n° 39.
- KASSEL (C.). — Zeitschrift f. Ohrenheilk., 1905, Bd L, H. 2, p. 96.
- KAUFMANN (R.). — *Thiosinamin bei einem Tumor und bei Verwetzungsstrikturen des Oesophagus*. Münch. med. Wochenschr., 1902, p. 2068.
- KEIBEL. — Charité-Annalen, 1903, n° 5.
- KEITEL. — *Ein Fall von Hautanesthetie nach subcutaner Injectionen von Thiosinamin*. Charité-Annalen, 1893, Bd XVIII, p. 369.
- KIRCH. — Budap. Orvosi Ujsag, 1904, n° 24.
- KOB. — *Praktischer Erfahrung mit Fibrolysin*. Medizin. Klinik, 1908, n° 3.

- KOCH (H.). — *Die Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur mit Fibrolysineinspritzungen.* Erzt. Rundsch., 1907, n° 40.
- KRUCHE. — *Ueber das Fibrolysin als narbenlösendes Mittel.* Erzt. Rundsch., 1906, n° 33.
- KUNKEL. — *Handbuch der Toxicologie.* Jéna, Fischer édit., 1901.
- LANG (H.). — *Ueber die Behandlung der Harnröhrenstrikturen mit Fibrolysin.* Deutsche med. Wochenschrift, 1907, n° 48.
- LANGE (K.). — *Ueber das Verhalten des Schwefelharnstoffs in tierischen Körper.* Thèse de Rostock, 1892, n° 68.
- LANGEMAK. — *Zur Thiosinaminbehandlung der Dupuytren'schen Fasziokontraktur.* Münch. med. Wochenschr., 1907, n° 28, p. 1380.
- LATZKO (W.). — *Vorläufige Mittheilung über die Wirkung subcutaner Thiosinamininjektionen bei gynäkologischen Krankheiten.* Wien. klin. Wochenschrift, 1893, n° 6, p. 103.
- LAWRIE (D.). — *A case of Dupuytren's contraction treated with fibrolysin.* The Lancet, 1907, p. 882.
- LENGEMANN (P.). — *Unblutige Behandlung der Dupuytren'schen Fingerkontraktur.* Deutsche med. Wochenschr., 1903, n° 23, p. 407 (O. A.).
- *Zur Thiosinaminbehandlung von Kontrakturen.* Deut. med. Wochenschr., 1904, n° 13, p. 463.
- LERMOYEZ et MAHU. — *La thiosinamine et le traitement de la surdité.* Presse médicale, 1907, n° 50, p. 395.
- *Contribution au traitement de l'otite adhésive.* Bullet. de la Société de laryngol., de Paris, Juillet 1906.
- VAN LEERSUM. — *Thiosinamin.* Tijdschr. voor Genesk., 1906, n° 12.
- LEWANDOWSKY (A.). — *Ueber Thiosinamin und seine Anwendung.* Therap. d. Gegenw., 1903, Octobre, p. 441.
- *Ein weiterer Beitrag zur Kenntniss des Thiosinamins.* Therap. d. Gegenw., 1904, Mars, p. 141-143.
- LEXER. — Réunion libre des chirurgiens de Berlin, 14 Nov. 1904. Presse médic., 1905, n° 2, p. 14.
- LION. — Arch. f. Dermatol., 1900, Bd LIV, p. 366.

- LOWENSOHN (J.). — *Versuche einer Anwendung des Thiosinamins bei der progressiver Schwerhörigkeit*. Arch. f. Ohrenheil., 1607, p. 1134.
- LÖWITT. — *Physiologie des Blutes und der Lymphe*, p. 29. léna, 1892.
- LÜTH (W.). — *Zur Therapie des Prostatitis gonorrhoea*. Medizin. Klinik, 1907, n° 10,
- MANKIEWICZ. — Réunion libre des chirurgiens de Berlin. Presse méd., 1905, n° 2.
- MARAMALDI. — *Valore terapeutico della fibrolisina*. Giornale internazionale delle Scienze mediche, 1907.
- MAZZITELLI. — *Sulla valore terapeutico della tosinamina*. Boll. d. Soc. Lancisiana del. osped. di Roma, 1905, T. XXV, fasc. 4, p. 63-70.
- MELLIN. — Réunion libre des chirurgiens de Berlin. Presse méd., 1905, n° 2. et Deut. med. Wochenschr., 1905, n° 4.
- *Thiosinamin bei Narbenkontrakturen*. Deutsche med. Wochenschr., 1905, n° 5, p. 175.
- MENDEL (F.). — *Fibrolysin, eine neue Thiosinaminverbindung*. Therap. Monatschr., 1905, Février, p. 101, et Avril.
- *Attritin und Fibrolysin*. Therap. d. Gegenw., 1905, Août, p. 378.
- *Die Fibrolysinbehandlung und ihre Erfolge*. Berliner Klinik, 1907, Octobre.
- *La Fibrolysine Merck.*, Paris.
- MERTENS. — *Wratch*, 1894, n°s 12 et 14.
- Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 1895, Bd XXX, p. 112.
- MICHAEL (C.). — *Zur Fibrolysinbehandlung perigastrischer Verwachsungen*. Berlin. klin. Wochenschr., 1907, n° 50, p. 1606-1610.
- MICHAELIS (P.). — *Eine durch Fybrolysin geheilte Oesophagusstriktur*. Medizin. Klinik, 1907, n° 10.
- MOHR (H.). — *Thiosinaminwirkung bei traumatischen Strikturen*. Therap. Monatsh., 1906, Janvier.
- *Ueber die Einwirkung des Thiosinamins, Thioharnstoffs und Harnstoffs auf Eiweisskörper*. Deutsche Ärzte Zeitung, 1906, p. 217-222.

- NEISSER. — Verhandl. d. VII. Kongress d. deutsch. dermat. Gesellsch., 1901.
- NEWTON (R.-G.). — New-York medic. Journal, 1897, 20 mars.
- NIEDEN. — Versammlung d. ophtalmol. Gesellsch. zu Heidelberg, 1906. Ophtalmol. Klinik, 1906.
- OFFERGELD. — *Zur Behandlung gynäkologischer Erkrankungen durch Thiosinamin*. Münch. med. Wochenschr., 1905, nos 37 et 38.
- PELOUZE et FRÉMY. — *Traité de chimie*, Tomes IV et V, Paris, Masson édit., 1865.
- VON PETERSEN. — Verhandl. d. VII. Kongress. d. deut. dermat. Gesellsch., 1901, p. 255.
- VON PLANTA. — *Zur Fibrolysin-Therapie*. Correspondenzblatt f. Schw. Ärzte, 1906, n° 18, p. 593.
- PLESCH (J.). — *Ueber die Dupuytren'schen Kontraktur und ihre Behandlung mit Fibrolysin*. Wien. klin. therap. Wochenschr., 1906, n° 16, p. 365.
- POHL. — *Eine Alkylsynthese nach Thioharnstoffaufnahme*. Arch. f. experim. Pathol., Bd LVI. Deut. med. Wochenschr., 1904, p. 1393 (L.).
- POLLACK. — Therap. d. Gegenw., 1906, Mars, p. 97. Semaine médicale, 1906, n° 24, p. 280.
- POPE (M.). — *Treatment of locomotor ataxy by Fibrolysin*. Brit. med. Journal, 1906, 2 Juin, p. 1471.
- REINHARD. — Monatschr. f. Ohrenheilk., 1898, Bd XXXIV, H. 6.
- REMBE. — *Ueber Thiosinaminbehandlung der Dupuytren'schen Kontraktur*. Vereinblatt der pfälz. Ärzte, 1904.
- REMETE. — Centralbl. f. d. Krank. d. H. u. Sexualorgane. Bd XVI, H. 4.
- RÉNON (L.). — *Les grandes médications cardiaques*. Conférences pratiques sur les maladies du cœur et des poumons. Paris, 1906, p. 58,
- *Action de la thiosinamine sur les fibroses cardio-vasculaires*. Bulletin général de thérapeutique, 1907, T. CLIV, p. 184. Presse médicale, 1907, n° 52, p. 414.
- RIBBERT. — *Lehrbuch der pathologischen Histologie*, 1901, p. 77.

- RIESE. — Réunion libre des chirurgiens de Berlin. Presse médicale, 1905, n° 2.
- RICHTER. — *Ueber die Wirkungen der Injektionen von Thiosinamin auf das Blut*. Wien. med. Wochenschr., 1893, n° 43.
- RILLE. — Verhandl. d. VII. Kongress d. deut. dermat Gesellsch., 1901.
- ROBINSON (W.). — *Thiosinamin. Its pharmacology and therapeutic uses*. Mercks archive, New-York, 1901.
- ROOS. — *Zur Anwendung des Thiosinamins*. Therap. d. Gegenw., 1903, Nov., p. 525.
- ROSENBERG. — *Ueber die Bestimmung der in der Fæces vorhandenen Nahrungseiweiss-Reste mittels Thiosinamins*. Arch. f. Verdauungskrank., 1905, n° 11, p. 321-323.
- RUOFF. — *Thiosinamin in ophtalmology*. The Boston med. and surg. report, 1896, Mai.
- SAALFELD. — *Ueber die Anwendung des Fibrolysins*. Therap. Monatsh., 1906, Déc.
- SACHS (O.). — *Vier Fælle von sogenannter «plastischer Induration» der Corpora cavernosa penis nebst Berücksichtigung der übrigen in Corpus Cavernosum penis vorkommenden Verhärtungen*. Wien. klin. Wochenschr., 1901, n° 8, p. 111.
- Therap. d. Gegenw., 1907, Janvier.
- SAINT-ANGE. — *Un remède des cicatrices*. Arch. médic. de Toulouse, 1905, n° 11, p. 277 288.
- SCHMEILCHER. — Versamml. d. Ophtalm. Gesellsch. zu Heidelberg. Ophtalm. Klinik, 1906, n° 17.
- SCHNEIDER (K.). — *Thiosinamininjectionen bei Narbenkontraktur des Oesophagus*. Korrespond.-Bl. f. Schweiz. Ärzte, 1905, Nov., p. 356.
- SCHOLLZ. — Verhandl. d. VII. Kongress d. deutsch. dermat. Gesellsch., 1901. Arch. f. Dermatol., Bd. LIII, p. 395.
- SCHOUP. — *Die Wirkung von Fibrolysininjectionen bei Harnröhrenverengerungen*. Therap. Monatsh., 1906, n° 12.
- SCHULZ. — Arch. f. Dermatol., Bd XIII.

— Jahresberichte des Lichtenfelder Kreiskrankenhauser, 1902-1903.

SEDSIAK. — *Przyczynę do leczenia gruzlicy krtani, resp. płuc zapomoca podskornych wstrzykiwan tiozynaminy.* Pam. Towaz. Lek. Warszaw., 1893, Bd LIV, p. 785-814.

SIEGLER. — Verhandl. d. VII. Kongress d. deutsch. Gesellschaft, 1901.

SIEGLER. — Centralbl. f. klin. Med., 1893, n° 36, p. 745.

STINTZING. — Verhandl. d. mediz. naturwissenschaftl. Gesellschaft, Léna, Nov. 1904.

STRAUSS. — *Klinische Studien über Magensaftflusz.* Mittheil. an d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1903, Bd XII, H. 1.

— *Zur Thiosinaminbehandlung narbiger Pylorusstenose.* Deut. med. Wochenschr., 1904, n° 11, p. 398.

SUGAR. — *Ueber Thiosinaminbehandlung des chronischen Mittelohrskattarrhes.* Pest Arch. f. Ohrenheilk., 1904, 20 Oct.

SUCKER (G.). — *Deux cas de choroïdite exsudative, traités par la Thiosinamine.* Clin. ophtalmol., 1898, n° 18, p. 208.

TAPIA. — *Resultados de la Thiosinamina en el tratamiento de la otosclerosis.* Rev. Ibero-Am. de Cien. Med., 1906, n° 16, p. 25-30; ref.: Revue hebdomad. de laryngol. 1906, 15 Déc.

VON TABORA. — *Zur unblutigen Behandlung narbiger Magenveränderungen.* Therap. d. Gegenw., 1904, Février.

TEDESCHI. — *Sopra alcuni accidenti provocati delle iniezioni di fibrolisina.* Gazzetta degli Ospedali et delle Cliniche, 1905, n° 145, et Cron. d. Clin. med. di Genova, 1905, n° 11, p. 389.

TELEKY. — *Thiosinamin bei einem harten Tumor und bei Verätzungstrikturen des Oesophagus.* Centralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1902. Munch. med. Wochenschr., 1902. n° 49, p. 2069.

TESCHEMACHE. — *Zwei durch Thiosinamins bzw. Fibrolysin-injektionen erfolgreich behandelte Fälle von Dupuytren-schen Fingerkontraktur bei Diabetikern.* Therap. Monatsh., 1906, n° 1.

- TOUSEY (S.). — *Thiosinamin. A treatment for inoperable tumors and cicatricial contractures*. New-York medical Journal, 1896, Mai, p. 579-582.
- *Thiosinamin. A further study of its use in the treatment of keloïd, « inoperabl tumors », and cicatricial conditions, including deaffness*. N.-Y. med. Journ., 1897, 6 Nov., p. 624-628.
- UNNA. — Monatsh. f. prakt. Dermotol., 1899, Bd XXIX, p. 560.
- URBANTSCHITSCH (E.). — *Der therapeutische Wert des Fibrolysin bei Mittelohreskrankungen*. Monatsh., f. Ohrenheilk., 1907, H. 2.
- *Die Behandlung des chronische Mittelohreskattarhs*. Wien. klin.-therap. Wochenschr., 1907, n° 6.
- VOGELSANGER (Th.). — *Ueber Fibrolysinbehandlung gynækologischen Leiden*. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte, 1906, n° 2, p. 46-52.
- VOHSEN. — Monatschr. f. Ohrenheilk., 1906, p. 676.
- WAINWRIGHT. — *Thiosinamin*. Am. Therapist, 1903, New-York.
- WÆLSCH (L.). — *Ueber die Induratio Penis plastica*. Münch. med. Wochenschr., 1906, n° 41, p. 2007.
- WEISS (Max.). — *Ueber eine neue organische Iodverbindung; Tiodine*. Wien. med. Wochenschr., 1907, n° 7, p. 318.
- WEISSELBERG. — *Ein Fall von Œsophagusstriktur geheilt durch Fibrolysin*. Münch. mediz. Wochenschr., 1906, n° 33, p. 1623. Rivista internaz. di clinica et terapia, 1906, n° 11, p. 148.
- WOLFF (L.-P.). — *Thiosinamin als Heilmittel*. Arch. f. klin. Chirurgie, Bd LXXXII, H. 1.
- WOLTKE (O.). — *Mediziniskoe Obesrehnje*, 1906, n° 10. Bulletin médic., 1906, n° 51, p. 589. Rev. de thérapeut., 1906, n° 15, p. 523.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	5
CHAPITRE PREMIER. — Etude pharmacologique	7
CHAPITRE II. — Action de la thiosinamine sur l'organisme.....	17
CHAPITRE III. — Applications thérapeutiques de la thiosinamine.....	29
CHAPITRE IV. — La thiosinamine en thérapeutique oculaire.....	73
CONCLUSIONS.....	80
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.....	83

